

Eine Schlafstudie mit L-Tryptophan und
Oxprenolol bei 14 Patienten
mit primärer Insomnie

Nikolaus Pilcz

Diss. München
1984





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554007_0039

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München
Direktor : Prof. Dr. med. H. Hippus

Eine Schlafstudie mit L-Tryptophan und
Oxprenolol bei 14 Patienten
mit primärer Insomnie

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der
gesamten Medizin verfaßt
und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
vorgelegt von

Nikolaus Pilcz
aus
München

München 1983

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Hippius

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.02.1984

Mit Dank an meine Eltern.

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	Seite
0 Verzeichnis häufig verwendeter Abkürzungen	3
1 Einleitung	4
1.1 Der normale Schlaf	6
1.2 Schlafstörungen	8
1.2.1 Hyposomnie	8
1.3 Frühere Untersuchungen mit Tryptophan und β -Blockern	11
1.3.1 Frühere Untersuchungen mit Tryptophan und Oxprenolol	12
2 Fragestellung	13
3 Methoden	14
3.1 Versuchspersonen	14
3.1.1 Gruppeneinteilung	14
3.1.2 Gruppe 1 (G1)	14
3.1.3 Gruppe 2 (G2)	15
3.1.4 Gruppe 3 (G3)	16
3.2 Voruntersuchungen und Vorbedingungen	17
3.3 Bedingungen während des Versuches	17
3.4 Untersuchungsmethoden	17
3.5 Versuchsplan	17
3.6 Versuchsdurchführung	18
3.7 Medikamente	18
3.8 Auswertung	19
4 Ergebnisse	20
4.1 Ergebnisse der sequentiellen t-Tests der Gesamtgruppe (GG)	20
4.1.1 Vergleich der jeweils ersten Nächte	20
4.1.2 Vergleich der jeweils zweiten Nächte	22
4.1.3 Vergleich der jeweils dritten Nächte	22

	Seite
4.2 Ergebnisse der Teilgruppen G1, G2 und G3	23
4.2.1 Schlafparameter der Gruppe 1	23
4.2.2 Schlafparameter der Gruppe 2	28
4.2.3 Schlafparameter der Gruppe 3	33
4.3 Subjektive Beurteilung der Schlafqualität bei der Gesamtgruppe (GG)	37
4.4 Subjektive Beurteilung der Einschlafdauer bei der Gesamtgruppe (GG)	38
4.5 Subjektive Beurteilung der Schlafqualität und Einschlafdauer bei Gruppe 1 (G1)	39
4.6 Subjektive Beurteilung der Schlafqualität und Einschlafdauer bei Gruppe 2 (G2)	39
4.7 Subjektive Beurteilung der Schlafqualität und Einschlafdauer bei Gruppe 3 (G3)	40
4.8 Subjektive Beurteilung der Einschlafdauer bei Versuchspersonen mit Einschlafstörungen (GE)	40
4.8.1 Objektive Meßdaten der Einschlafdauer bei Versuchspersonen mit Einschlafstörungen (GE)	41
4.9 Biochemische Laboruntersuchungen	42
4.9.1 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES)	42
4.9.2 3-Methoxy-4-hydroxy-phenylglycol (MHPG)	42
4.9.3 Cortisol	
5 Diskussion	44
6 Zusammenfassung	49
7 Literaturverzeichnis	52

O Verzeichnis häufig verwendeter Abkürzungen

Oxp	Oxprenolol
Try	Tryptophan
5-HIES	5-Hydroxyindolessigsäure
MPHG	3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol
Vp	Versuchspersonen
A1, A2	Placebophase vor der Verumgabe
P1, P2, P3	Placebophase nach der Verumgabe
s	Stadium
TIB	Time in bed, Gesamtdauer der Registration
TST	Total sleep time, Gesamtschlafzeit
REM	Rapid eye movement
SWS	Slow wave sleep, langsamer Schlaf
MMPI	Minnesota Multiphasic Personality Inventory
L	Latenz
V	Verum

1 Einleitung

Man könnte den "gesunden" Schlaf als Ausdruck körperlich-seelischen Wohlbefindens definieren. Dementsprechend ist die Schlafforschung der letzten Jahre und Jahrzehnte auf verschiedenen Gebieten tätig.

Die Aufklärung der physiologischen Zusammenhänge der Schlafmechanismen auf neuroanatomisch-neurohumoraler Ebene wurde durch die technische Entwicklung entscheidend vorangetrieben. Die Entdeckung des REM-Schlafes durch ASERINSKY und KLEITMANN (3) führte in späteren Jahren dazu, den Schlaf in genau definierte Stadien einzuteilen (52). Durch die Einführung der Fluoreszenz-Technik wurde die Zuordnung biogener Amine zu entsprechenden Neuronenverbänden ermöglicht. Diese Untersuchungen führten u.a. zu der Hypothese, daß es eine neurohumorale Steuerung des Schlaf-Wach-Systems durch biogene Amine geben könnte. Zahlreiche Experimente destruierender (32, 30) oder pharmakologischer (33, 43, 45) Art unterstützten - trotz einiger Widersprüche - diese Annahme.

Entscheidende Impulse erhielt die Schlafforschung aber auch von der psychisch-psychomatischen Betrachtungsweise. Es hat sich gezeigt, daß sich primäre Schlafstörungen günstig durch psychotherapeutische Verfahren, wie Autogenes Training, Biofeedback-Therapie etc. beeinflussen lassen (11, 18).

Seit längerem hat sich der totale oder partielle Schlafentzug bei der Behandlung von Depressionen als günstig auch für den Schlaf-Wach-Rhythmus dieser Patienten herausgestellt (51).

Um der multifaktoriellen Ätiologie der Schlafstörungen gerecht zu werden, wurden Persönlichkeitsprofile erstellt, die besonders bei primär schlafgestörten Patienten psychopathologische Auffälligkeiten aufdeckten (7, 12, 36).

Die Auswirkungen exogener Faktoren auf den Schlaf, wie Licht, Temperatur, Lärm, aber auch beispielsweise Schichtarbeit (28), wurden bei der Schlafforschung ebenfalls berücksichtigt.

Diese Aufzählung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, da die Schlafforschung als relativ junge Disziplin in immer neue Gebiete vorstößt. Wenn man aber bedenkt, daß der Mensch ein Drittel seines Lebens "verschläft", und von diesem Vorgang kaum etwas weiß, ist der "Aufwand" mehr als gerechtfertigt.

Die vorliegende Arbeit soll überprüfen, inwieweit L-Tryptophan und Oxprenolol das Zusammenwirken der für die Schlaf-Wach-Regulation verantwortlichen neurophysiologischen Strukturen pharmakologisch beeinflussen können.

Nach kurzer Erläuterung der physiologischen Merkmale des normalen Schlafes und der ätiologischen Klassifikation von Schlafstörungen werden im folgenden einige ausgewählte Untersuchungen mit Tryptophan und β -Blockern dargestellt, die zum Verständnis der theoretischen Konzeption unserer Untersuchung beitragen sollen.

1.1 Der normale Schlaf

Der normale Schlaf ist ein Ausdruck körperlichen und seelischen Wohlbefindens. So muß bei seiner Beurteilung die subjektive Bewertung an erster Stelle genannt werden. An zweiter Stelle kommen die objektiven Parameter wie Schlafdauer, Häufigkeit der Aufwachperioden und Anteil der verschiedenen Schlafstadien am Nachtschlaf.

Die verschiedenen Schlafparameter lassen sich mit Hilfe polygraphischer Ableitungen wie Elektroencephalogramm (EEG), Elektromyogramm (EMG) und Elektrookulogramm (EOG) erfassen. Diese Methode der Registrierung wurde von ASERINSKY und KLEITMANN (3) entwickelt und nach internationalen Richtlinien von RECHTSCHAFFEN und KALES (52) erweitert bzw definiert.

Die normale Schlafdauer ist vom Lebensalter abhängig: der circadiane Schlaf-Wach-Rhythmus entwickelt sich beim Säugling um die 25. Lebenswoche (4). Die einzelnen Phasen dauern ca. eine Stunde und passen sich allmählich den Tageszeiten an. Neugeborene schlafen durchschnittlich 16 Stunden, Kleinkinder etwa 12 und Erwachsene 7 bis 8 Stunden. Beim älteren Menschen kann sich der Schlaf auf 5 Stunden beschränken (13, 60). Unabhängig vom Lebensalter weist die normale Schlafdauer individuelle Schwankungen auf. Es gibt sogenannte "natürliche" Kurz- und Langzeitschläfer, die sich vor allem in der Länge des REM-Schlafes voneinander unterscheiden (24).

Der Schlaf kann in zwei Arten unterteilt werden:

- in den orthodoxen Schlaf und
- in den paradoxen Schlaf.

Der orthodoxe Schlaf enthält die vier Einzelstadien, deren Anteil an der effektiven Schlafzeit durchschnittlich 76% beträgt. Durchschnittlich 5% des orthodoxen Schlafes enthalten Stadium-1-Anteile, durchschnittlich 49% entfallen

auf das Stadium 2, durchschnittlich 9% beträgt der Stadium-3-Anteil und ca. 13% des orthodoxen Schlafes bestehen aus dem Stadium 4. Der durchschnittliche REM-Anteil an der effektiven Schlafzeit beträgt 24% (13).

Die zyklische Aufeinanderfolge der einzelnen Stadien ergibt eine charakteristische Schlafperiodik, die annähernd einem 90-Minuten-Rhythmus entspricht und dadurch ein typisches Schlafprofil bildet (20).

Die normale Einschlafdauer umfaßt die durchschnittliche Zeitspanne von 2 bis 10 Minuten (entspricht der Latenz-1-Zeit = L1). Dann wird das Stadium 1 erreicht. Nach 5 bis 6 Minuten wird Stadium 1 von Stadium 2 (eigentlicher Schlaf = L2) abgelöst. Stadium 2 geht nach 5- bis 6minütiger Dauer in Stadium 3 (beginnender Tiefschlaf) über. Dieses wird nach ca. 10 bis 15 Minuten von Stadium 4 (Tiefschlaf) abgelöst, das ca. 30 bis 40 Minuten dauert. Danach steigt die Schlaftiefe in umgekehrter Reihenfolge wieder bis zum Stadium 2 auf. Auf das Stadium 2 folgt jetzt die erste REM-Phase von ca. 6- bis 15minütiger Dauer. Danach beginnt der nächste Zyklus. In einer Nacht wechseln sich auf diese Weise 4 bis 6 Zyklen ab (16).

1.2 Schlafstörungen

Schlafstörungen können immer dann auftreten, wenn das seelisch-körperliche Gleichgewicht gestört ist. Die Schlafstörung ist ein krankheitsunspezifisches Symptom, das keine oder nur sehr begrenzte Rückschlüsse auf die Syndromgenese zuläßt. Sie können z.B. interne oder psychiatrische Erkrankungen begleiten, oder aber auch das Hauptsymptom sein. Folgende Schlafstörungen werden unterschieden:

- Hyposomnie
- Hypersomnie
- Dyssomnie .

Unter Hyposomnie versteht man krankhafte Zustände, die mit Schlafdefizit einhergehen. Nur im Extremfall sollten diese Zustände als Insomnie bezeichnet werden. Auf sie wird später eingegangen.

Hypersomnie bezeichnet Krankheiten, die u.a. durch "Schlaf-überfluß" gekennzeichnet sind wie z.B. Narkolepsie, Kleine - Levin- und Pickwick'Syndrom oder auch Somnolenz.

Unter Dyssomnien faßt man Störungen des Schlafes durch pathologische Auffälligkeiten zusammen, wie z.B. Jactatio capitis nocturna, Somnambulismus, Enuresis nocturna, Pavor nocturnus etc.

1.2.1 Hyposomnie

Das Schlafdefizit kann sowohl krankheitsbedingt sein als auch unbekannte oder exogene Ursachen haben, wie ungewohnte Umgebung, Lärm, Helligkeit und Raumtemperatur (50).

Die Einnahme anregender Mittel, insbesondere Kaffee oder Tee aber auch Medikamente wie Thyreoidpräparate, kann ebenfalls auf den Schlaf störend wirken.

Übermäßige psychische Belastung wie Streß kann ebenso Schlafstörungen hervorrufen wie abnorme physische Belastung,

beispielsweise Schichtarbeit (28). Die häufigste Ursache der Schlafstörungen in diesem Zusammenhang dürfte jedoch in schlechten Schlafgewohnheiten liegen (15).

Zahlreiche organische Erkrankungen können Schlafstörungen verursachen, wie z.B.

- Kardiale Ursachen: Herzinsuffizienz mit Dyspnoe, Nykturie, Angina-pectoris-Anfälle;
- Respirationstrakt: Asthma bronchiale, chronische Erkrankungen der Atemwege mit nächtlichem Husten;
- Verdauungstrakt: Hiatushernie, Ulcus duodeni;
- Urogenitaltrakt: Prostatahyperplasie mit Nykturie;
- Endokrines System: Hyperthyreoidismus;

Kollagenose, Polyneuropathien und die Zerebralsklerose bilden weitere Beispiele hierfür.

Beim überwiegenden Teil psychiatrischer Erkrankungen kommt es zu Schlafstörungen (29). Patienten mit endogener Depression werden häufig wach und können, besonders gegen Morgen, nicht mehr einschlafen (15). Ihre polygraphischen Nachableitungen zeigen verlängerte Schlaflatenzen, eine Erhöhung von Stadium 1, eine Abnahme von Stadium 4 und der effektiven Schlafzeit (27, 60, 15, 65). Der "depressive" Schlaf zeigt einen häufigen Wechsel der Schlafstadien in der Weise, daß die Zahl der Schlafzyklen auf 10 oder mehr ansteigt (64).

Manische Patienten leiden oft an Einschlafstörungen, die wahrscheinlich auf ihre motorische Unruhe zurückzuführen sind (35).

Schizophrene Schübe kündigen sich häufig durch zunehmende Schlafstörungen an. Die polygraphischen Schlafuntersuchungen schizophrener Erkrankter lassen keine eindeutige Beurteilung zu (6, 13, 42), da verschiedene Auswahlkriterien vorlagen. In einer Langzeitstudie von ZARCONI et al (63) konnten bei schizophrenen Erkrankten schwerste Alterationen der Schlafperiodik gezeigt werden, die besonders in der akuten Phase ausgeprägt waren.

Bei der primären "Insomnie" ist die Ursache der Schlafstörung nicht eruierbar. Nur im Extremfall sollte man von "primärer Insomnie" sprechen.

Die subjektiven Beschwerden dieser Patienten sind vielfältiger Natur. Es sind "mangelnde Frische am nächsten Tag" und "Angst vor der nächsten Nacht" (37). Da die Patienten häufig unter Ein- und Durschschlafstörungen leiden, zeigen die polygraphischen Ableitungen dieser Patienten eine deutlich erniedrigte Schlaffeffizienz, verlängerte Einschlafzeiten und verminderten Tiefschlaf (65). ZUNG (64) fand vermehrte Schlafzyklen, der REM-Schlaf war bei anderen Untersuchungen teils erhöht, teils vermindert (38, 46).

Es konnten bei zahlreichen Patienten mit idiopathischer Insomnie keine Korrelationen zwischen ihrer subjektiven Schlafbewertung und ihrem objektiv als normal zu bezeichnenden Schlafpolygramm gezeigt werden (56). So genannte "schlechte" Schläfer überschätzen meist ihre tatsächliche Einschlafzeit und unterschätzen ihre effektive Schlafdauer (53, 65).

Die erstellten Persönlichkeitsprofile bei Patienten mit idiopathischer Insomnie zeigen übereinstimmend zu einem hohen Prozentsatz psychopathologisch auffällige Persönlichkeitsmerkmale (12, 37). Es waren besonders die Neuroseskalen der Hypochondrie, der Depression, der Hysterie und der Psychasthenie erhöht (12). Diese Neuroseskalen erfassen die Tendenz einer Person, sich auf kognitiv verarbeitender oder auf primär somatischer Ebene besonders mit sich selbst zu beschäftigen (12). Im Rahmen der "Interpendenz von Schlaf- und Wachverhalten" (12) ist der chronische Schlafmangel sehr wahrscheinlich dazu geeignet, vorbestehende psychopathologische Wesenszüge zu verstärken (58). Durch diesen Teufelskreis könnte die Schlafstörung chronifiziert worden sein, wobei aber Ursache und Wirkung dieser Mechanismen noch einer Klärung bedürfen.

Diagnose und Therapie einer primären Insomnie werden durch diese psychologischen Wechselwirkungen erheblich erschwert.

1.3 Frühere Untersuchungen mit Tryptophan und β -Blockern

Die in der Schlafliteratur veröffentlichten Ergebnisse sind - sowohl was die Einzelsubstanzen Tryptophan und Oxprenolol als auch die Kombination der beiden Wirkstoffe betrifft - teilweise widersprüchlich. Diese Tatsache ist aber in Anbetracht der Inhomogenität des Untersuchungsguts nicht weiter verwunderlich, wenn man bedenkt, daß es unter "Schlaflosen" sowohl große intra- als auch interindividuelle Schwankungen.

Als erstes Beispiel sei die Wirkung des Tryptophans auf die Gesamtschlafzeit (TST) näher erläutert: Im Tierversuch wies HARTMANN (21) eine Erhöhung der Gesamtschlafzeit nach. Diese Wirkung konnte sowohl an gesunden Testpersonen (19, 62) als auch an Insomniepatienten (5, 22) nachgewiesen werden. Dagegen fand man bei anderen Untersuchungen keinen schlafverlängernden Effekt des Tryptophans (23, 24, 59).

Ähnliches gilt auch für Propanolol, einem mit Oxprenolol vergleichbaren β -Blocker. Im Tierversuch wurde von LAVERTY und TAYLOR (44) eine Erhöhung, von HARTMANN und ZWILLING (25) jedoch keine Veränderung der Gesamtschlafzeit nach verschiedenen Propanolol-Konzentrationen festgestellt. DUNLEAVY und Mitarbeiter (10) fanden mit Propanolol ebenfalls keine signifikanten Auswirkungen auf die Schlafdauer ihrer Versuchspersonen.

1.3.1 Frühere Untersuchungen mit Tryptophan und Oxprenolol

Als die Einzelsubstanzen im Tierversuch nicht den erhofften Effekt gezeigt hatten, versuchte KOELLA (39) durch eine "doppelte pharmakologische Manipulation" das Schlaf-Wach-System zu beeinflussen. Während das schlafinduzierende serotonerge System durch Tryptophan unterstützt werden sollte, sollte durch die gleichzeitige partielle Blockierung der adrenergen Rezeptoren mit einem β -Blocker (hier Oxprenolol) die Ansprechbarkeit des Wachsystems gedämpft werden. Mit der Kombinationsbehandlung konnte KOELLA (39) bei erneutem Versuch an Katzen tatsächlich den Schlaf vermehren und den Ablauf regulieren, ohne das prozentuale Verhältnis von NREM/REM als Parameter der Schlafstruktur zu verändern.

Basierend auf diesen Ergebnissen testeten RÜTHER et al (55) an 12 gesunden Erwachsenen die Wirkung der Kombination mit einer Dosierung von 1g Try und 40 mg Oxp. Sie fanden eine signifikante Verlängerung des langsamen Schlafes (SWS) auf Kosten des signifikant verkürzten Stadium-2-Anteils. Außerdem zeigten nicht nur die Schlaflatenzen von SWS und REM-Phase, sondern auch die REM-Dauer eine Tendenz zur Zunahme. Eine Erhöhung der Gesamtschlafzeit konnte nicht beobachtet werden.

Ein Jahr später wurde eine andere Untersuchung von GNIRRS et al (14) veröffentlicht. Diesmal waren es sechs Insomnie-Patienten, die die doppelte Dosis, also 80 mg Oxp und 2g Try erhielten (14). Als Initialwirkung wurde eine signifikante Verkürzung sowohl der Gesamtschlafdauer als auch der Latenz des Stadium 2 festgestellt. Diese Veränderungen gingen mit einer Zunahme des REM-Anteils und mit einer Erhöhung der schnellen Augenbewegungen (rapid eyes movements) einher. Die Veränderungen der Schlafstruktur hielten auch nach Verumgabe an und wurden als das Resultat der allmählichen Angleichung neuronaler Mechanismen interpretiert.

2 Fragestellung und Ziel der Untersuchung

In der vorliegenden Untersuchung soll die Wirkung des Kombinationspräparates L-Tryptophan und Oxprenolol auf den Schlaf der Patienten mit idio-pathischer Insomnie geprüft werden.

Die gleichzeitige pharmakologische Beeinflussung von serotonergen und noradrenergen Schlafmechanismen soll beurteilt werden.

Die Möglichkeit, diese Kombination bei Insomnien einzusetzen, soll abgeschätzt werden.

3 Methoden

3.1 Versuchspersonen

14 Versuchspersonen (13 w, 1m) im Alter von 35 bis 63 Jahren wurden ambulant untersucht. Alle Versuchspersonen litten an primärer Insomnie. Ihre anamnestischen Angaben sind in der Tab.1 zusammengefaßt.

3.1.1 Gruppeneinteilung

Die statistische Auswertung der individuellen Schlafparameter der einzelnen Versuchspersonen während der Gesamtuntersuchung kann wegen der stark variierenden Einzelergebnisse - und der daraus resultierenden geringen Aussagekraft - nur unvollständig die Wirkung des Medikaments wiedergeben. Deshalb haben wir nach Gemeinsamkeiten gesucht und diese im Verhalten der Einzelparameter, besonders der Wachzeiten gefunden. Es stellte sich heraus, daß die Patienten im Laufe dreier aufeinanderfolgender Verumgaben einmal mit einer deutlichen Erhöhung ihrer Wachzeiten reagiert hatten. So konnten drei Gruppen gebildet werden, und zwar Gruppe 1 (G1, n=6, bestehend aus den Versuchspersonen (Vp) 2, 3E, 8E, 11, 12, 13E, E = mit Einschlafstörungen), die gleich in der ersten Verum-Nacht (V1) am längsten wach waren; die Gruppe 2 (G2, n=5, bestehend aus den Vp 7E, 6, 7E, 10, 14E), die in der zweiten Verum-Nacht (V2) am längsten wach waren, und schließlich die Gruppe 3 (G3, n=3, bestehend aus den Vp 4E, 5, 9), die in der dritten Verum-Nacht (V3) am längsten wach blieben.

3.1.2 Gruppe 1 (G1)

In der ersten Gruppe wurden sechs Patienten im Alter zwischen 40 und 63 Jahren zusammengefaßt. Drei von ihnen gaben auch Einschlafschwierigkeiten an. Bis auf eine 63jährige Rentnerin waren alle berufstätig, wobei die Vp 2, 8 und 13 alleine für ihren Lebensunterhalt sorgen mußten.

Tab. 1: Anamnestiche Angaben der Patienten über Lebensumstände, Art der Schlafstörung und ihre Vorbehandlung

Versuchsperson	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	$\bar{x}$
Geschlecht	w	w	w	w	m	w	w	w	w	w	w	w	w	w	
Alter	57	51	40	57	40	49	42	55	36	52	50	42	63	35	47.8
berufstätig	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	
alleinstehtend	x				x		x						x		
Einschlafstörung	x		x	x			x					x		x	
Durchschlafstörung	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x		x	
Gewöhnliche Schlafdauer ohne Medikament in Stunden	3-5	4	5	2-3	6	5	3-4	3-4	4-5	4-5	4-5	4	1-2	3	3.9
Gewöhnliche Schlafdauer mit Medikament in Stunden	5	5-6	7	5-6	6	5	6	3-4	8	5-6	5-6	6-7	5-6	6	5.7
Insomnie seit	7J.	15J.	5J.	5J.	13J.	2-3J.	20J.	Ju- gend	'seit Jah- ren'	12J.	'seit Jah- ren'	Ju- gend	Ju- gend	15J.	
Schlafmittel- vormedikation	Nitrazepam Diäthyl- pentenamid	Diazepam	Clobazam	Methaqualon	Bromazepam	Diazepam	Clobazam	Flurazepam	Oxazepam Chlor- diazepoxid	Oxazepam	Dikalium- chlorazepat	Nitrazepam Bromazepam	Dikalium- chlorazepat Phenobarbital	Diäthyl- pentenamid	

Nach subjektiven Angaben betrug die gewöhnliche Schlafdauer ohne Medikament zwischen einer und maximal fünf Stunden; mit Medikament dagegen zwischen drei und sieben Stunden. Die Schlafstörung war bei Vp 3 mit etwa fünf Jahren am kürzesten und hatte bei Vp 13 seit "Jahrzehnten" am längsten bestanden.

Vp 2 war durch eine schwere pseudobulbärparalytische Sprachstörung behindert, die auf den chronischen Gebrauch bromhaltiger Schlafmittel zurückgeführt wurde. Zur Linderung ihrer Schlaflosigkeit erhielt sie jetzt Diazepam. Mit Clobazam wurde Vp 3 vorbehandelt; Vp 8 wurden Oxazepam und Flurazepam verordnet. Dikaliumchlorazepat nahmen Vp 11 und 13 ein, wobei Vp 13 gelegentlich auch Phenobarbital verschrieben wurde. Mit den Medikamenten Nitrazepam und Bromazepam wurde Vp 12 vorbehandelt.

3.1.3 Gruppe 2 (G2)

Die zweite Gruppe setzte sich aus fünf Patienten im Alter von 35 bis 57 Jahren zusammen. Deren gemeinsames Hauptkriterium bestand darin, daß sie während der zweiten Verumnacht am längsten wach waren. Drei von ihnen litten auch an Einschlafstörungen (Vp 1, 7 und 14), vier waren berufstätig und nur eine Patientin lebte seit einigen Jahren von ihrem Mann getrennt.

Die Schlafstörung war bei Vp 6 mit etwa drei Jahren am kürzesten und hatte bei Vp 7 seit etwa 20 Jahren am längsten bestanden. Die allgemeine Schlafdauer ohne Medikament wurde durchschnittlich mit drei bis fünf Stunden angegeben. Zur Bekämpfung ihrer Schlaflosigkeit erhielten Vp 1 und 14 Diäthyl-pentamid, wobei Vp 1 gelegentlich auch Nitrazepam nahm; Vp 6 wurde Diazepam verschrieben. Mit Clobazam wurde Vp 7 vorbehandelt und Oxazepam erhielt Vp 10.

3.1.4 Gruppe 3 (G3)

In die dritte Gruppe konnten drei Patienten eingeordnet werden: eine 57jährige, berufstätige, verheiratete Frau (Vp 4), ein 40jähriger, berufstätiger lediger Mann (Vp 5) und eine 36jährige ebenfalls berufstätige, ledige Frau (Vp 9).

Die von der Vp 4 geschilderten Einschlafstörungen konnten während der gesamten Untersuchung nicht bestätigt werden, da sie nur zweimal (in der neunten und zehnten Nacht) länger als 10 Minuten gebraucht hatte, um das Stadium 2 zu erreichen. In der neunten Nacht waren es 14 Minuten und in der zehnten Nacht 16 Minuten. Da die Patientin gelegentlich auch über diffuse polyarthritische Beschwerden klagte und während der Untersuchung Affektlabilität zeigte, könnten ihre Einschlafstörungen darauf zurückzuführen sein.

Der in der Druckerei beschäftigte Mann brachte sein Leiden mit einem gescheiterten Versuch, in Amerika Fuß zu fassen, in zeitlichen Zusammenhang. "Trotz enormer Anstrengungen" konnte er den dortigen Prüfungsanforderungen nicht genügen und leide seitdem "auch an krampfartigen Kopfschmerzen und an zeitweiligen Gedächtnisstörungen". Um schlafen zu können, nahm der Patient Bromazepam ein.

Bei der letzten Patientin dieser Gruppe (Vp9) war es umgekehrt: ihre Schlafstörungen traten während eines dreijährigen Auslandsaufenthaltes in Südafrika nicht in Erscheinung. Ansonsten zeigte sie nur minimale Belastbarkeit und geriet durch geringe zeitliche Verzögerungen oder durch sonstige unwesentliche Veränderungen leicht in Erregung. Ihre Vormedikation bestand aus Amitryptilin und Chlordiazepoxid.

3.2 Voruntersuchungen und Vorbedingungen

Die Versuchspersonen mußten mindestens zwei Wochen ohne Medikamente sein. Eine Ausnahme bildeten Antikonzeptiva, die ggf. während des Versuchs durchgehend genommen werden mußten. Außerdem erfolgte

- Aufnahmegespräch über Schlafverhalten und Ausfüllen des Schlaffragebogens (Schlafanamnese);
- Laboruntersuchung Routine;
- EKG vor und nach der Untersuchung, EEG vor der Untersuchung;

Normalität dieser Befunde war ebenfalls Bedingung für die Aufnahme in die Untersuchung:

3.3 Bedingungen während des Versuches

- Keine anderen Medikamente außer Antikonzeptiva;
- Normale Ernährung wie gewohnt, letzte Mahlzeit nicht später als 19 Uhr;
- Kein Alkohol während des gesamten Versuches

3.4. Untersuchungsmethoden

Telemetrisch-polygraphische Ganz-Nacht-Schlafableitung; je zwei Versuchspersonen konnten ggf. in einer Nacht in zwei separaten Räumen untergebracht werden (Telemetrie, Intrinsic, Polygraphie: Schwarzer Acht-Kanal). Die Ableitungen erfolgten nach RECHTSCHAFFEN und KALES (52) mit Ausnahme des EOG, wo eine differente rechts-links Ableitung erfolgte.

3.5 Versuchsplan

Alle Versuchspersonen haben in elf aufeinanderfolgenden Nächten in der Klinik geschlafen. Entsprechend den Doppel-Blind-Bedingungen wurden die Nächte folgendermaßen aufgeteilt:

- Zwei Adaptionsnächte;
- Sechs Nächte in der Doppel-Blind-Phase mit randomisiertem Beginn von jeweils drei konsekutiven Placebo- und Verumgaben;
- Drei Recovery-Nächte (Kontrollnächte);

3.6 Versuchsdurchführung

Die Versuchspersonen kamen etwa zwei Stunden vor gewohnter Einschlafzeit in die Klinik. Eine Stunde vor Zubettgehen erhielten sie die Medikamente. Jeden Abend wurde vor dem Versuch ein Fragebogen über den Tagesverlauf und jeden Morgen ein Schlaffragebogen über den Schlaf-erfolg ausgefüllt. Abends und morgens wurden Blutdruck und Puls gemessen. Zur Erfassung blutchemischer Parameter wurde an sechs Abenden jeweils vor der Medikamenteneinnahme Blut zur Bestimmung der Cortisolwerte abgenommen. Nach der Medikamenteneinnahme bis zum morgendlichen Wasserlassen wurde zur Bestimmung des 3-Methoxy-4-hydroxy-phenylglykols (MHPG) und der 5-Hydroxy-Indol-Essigsäure (5-HIES), der im Urin ausgeschiedenen Abbauprodukte von Noradrenalin und Serotonin, der Urin gesammelt. Die Persönlichkeitsprofile wurden anhand des MMPI-Saarbrücken (57), der deutschen Version des Minnesota Multiphasic Personality Inventory, festgehalten.

3.7. Medikamente

2 g L-Tryptophan

80 g Oxprenolol (Trasicor^R)

Passende Placebo-Präparate standen zu Verfügung.

3.8 Auswertung

Die Ganz-Nacht-Schlafableitungen wurden visuell mit Einteilung der Stadien nach RECHTSCHAFFEN und KALES (52) ausgewertet und auf Auswertungsbögen übertragen. Zusätzlich zu den Schlafstadien wurden noch die Augenbewegungen (REMs) pro Seite (= Aufzeichnungen von 30 Sekunden Länge) als Zusatzvariable bestimmt. Die Daten aus diesen Bögen wurden in den Computer eingegeben, wobei sie für jede Person auf einem separaten Band gespeichert wurden. Ein Auswertungsprogramm errechnete für jede Nacht 117 Variablen. Die Auswertungen aus allen Datenbändern wurden auf ein Resultatband übertragen, auf dem nur die 117 Variablen / Nacht für alle 11 Nächte und alle 14 Versuchspersonen gespeichert wurden (insgesamt 154 Nächte = 154 Bestandsnummern). Für die statistische Analyse wurden Gruppen gebildet, d.h. alle Adaptions-, Verum-, Placebo-, oder "recovery"-Nächte wurden in der gleichen Reihenfolge auf das sog. Arbeitsband übertragen.

Mit Hilfe eines t-Test-Programmes für paarige Stichproben wurden dann die Gruppen statistisch verglichen und die Mittelwerte, Standardabweichungen, Differenzen der Mittelwerte und die t-Werte ausgedruckt. Anhand der letzten wurde dann über die Signifikanz entschieden.

4 Ergebnisse

Die Ergebnisse der Einzelauswertungen können wegen der sich sowohl intra- als auch interindividuell stark variierenden Effekte - und der daraus resultierenden geringen Aussagekraft - nur unvollständig die Wirkung unseres Medikaments wiedergeben. Aus diesem Grund werden die Befunde der Gesamtgruppe (GG) und der Teilgruppen (G1, G2, G3), sowie die Ergebnisse der Sondergruppe (GE, E = Vpn mit Einschlafstörungen) dargestellt.

4.1 Ergebnisse des sequentiellen t-Tests der Gesamtgruppe (GG)

Keine der untersuchten Schlafvariablen zeigte einen in allen drei Verum-Nächten zu beobachtenden Unterschied zu Placebo. Signifikante Veränderungen blieben in der Hauptsache auf den Vergleich der ersten Verum- mit der ersten Placebo-Nacht beschränkt.

4.1.1 Vergleich der jeweils ersten Nächte

Die Gesamtschlafdauer (TST) war in der ersten Verum-Nacht (366.2 min) gegenüber der ersten Placebo-Nacht (424.6 min) um 58.4 min signifikant ($p=0.05$) verkürzt. Der Non-REM-Anteil sank dementsprechend signifikant ($p=0.05$) von 323.1 min (P1) auf 277.7 min (V1).

Der Anteil von Stadium 1 erhöhte sich signifikant ($p=0.05$) von 12.8% (56.7 min) unter Placebo auf 20.2% (73.4 min) unter Verum. Diese Zunahme ist hauptsächlich auf Veränderungen am Beginn der Nacht zurückzuführen; im ersten Drittel erhöhte sich die Dauer von Stadium 1 von 19.6 min (P1) auf 32.1 min (V1) ($p=0.05$). Im zweiten und dritten Drittel der Nacht war keine wesentliche Änderung festzustellen (s. Tab.2 und Abb.1). Die Erniedrigung der Gesamtschlafdauer unter Verum ging vor allem auf Kosten von Stadium 2, das beinahe eine dreiviertel Stunde (42.9 min) signifikant verkürzt war. (172.2 min in P1 gegenüber

129.3 min in V1). Die Verkürzung von Stadium 2 war signifikant ($p=0.01$) im zweiten Drittel der Nacht zu registrieren (48.2 min in V1, 70.9 min in P1; s. Tab.3).

Die durchschnittliche Dauer von Stadium 3 war ebenfalls signifikant ($p=0.01$) verkürzt (40.7 min in V1, 60.7 min in P1). Innerhalb des Nachtablaufes fand eine Verschiebung des beginnenden Tiefschlafs von der ersten auf die zweite Nachthälfte statt: sein Anteil im ersten Abschnitt der Nacht sank signifikant ($p=0.05$) von 26.4 min (P1) auf 14.9 min (V1). In den zweiten und dritten Dritteln gab es keine wesentliche Änderung (s. Tab.4).

Die Latenzen zeigten auffällige Veränderungen, wobei aber nur die Tiefschlaflatenz die Signifikanzgrenze ($p=0.01$) erreichen konnte (V1: 64.3 min, P1: 25.0 min; s. Tab 7).

Stadium 4 blieb konstant und zeigte nur eine geringfügige Erhöhung gegenüber Placebo (V1: 34.2 min, P1: 33.4 min). Eine Ausnahme machte das erste Drittel, wo eine Abnahme zu registrieren war (V1: 17.2 min, P1: 23.7 min). Die zweiten und dritten Drittel konnten dagegen diese Abnahme wieder ausgleichen (s. Tab.5).

Unter Verum nahm der REM-Anteil gegenüber Placebo ab (V1: 88.5 min, P1: 101.5 min). Diese abnehmende Tendenz wurde in allen drei Abschnitten der Nacht beibehalten, wobei hauptsächlich das erste Drittel der Nacht betroffen war (s. Tab.6).

Die Patienten waren in der V1-Nacht durchschnittlich eine halbe Stunde länger wach als in der Kontrollnacht (S6 in V1: 96.2 min, in P1: 63.3 min; s. Tab.2).

Auch die Aufwachlatenz zeigte eine deutliche Differenz von fast 1.5 Stunden und erreichte beinahe die Signifikanzgrenze (L6 in V1: 59.4 min, in P1: 147.8 min; s. Tab.7).

Medikationsphase Nacht		Placebo		Verum			Placebo		
		A1	A2	V1	V2	V3	P1	P2	P3
Wachzeit	min	93.9	54.3	96.2	77.2	68.4	63.6	61.4	69.6
Stdaw.		66.1	43.2	67.1	53.3	48.2	47.3	46.9	47.3
Wachzeit	%TIB	18.7	11.1	20.5	15.9	13.9	12.5	12.6	14.6
Stdaw.		13.2	9.6	15.0	11.6	10.5	10.1	10.1	10.3
Gesamtschlaf- dauer (TST)	min	387.9	424.1	366.2 ^x	397.9	403.7	424.6 ^x	407.1	397.6
Stdaw.		61.4	65.1	80.6	64.9	54.5	53.4	55.1	61.6
Gesamtschlaf- dauer (TST)	%TST	80.3	87.9	78.5	83.1	85.1	86.5	86.4	84.4
Stdaw.		13.2	9.6	15.0	11.6	10.5	10.1	10.1	10.3
Organisations- index		13.8	12.3	15.2	12.9	13.8	12.8	11.7	11.3
Stdaw.		6.2	5.9	5.1	4.2	4.2	5.0	4.0	5.3
Subjektive Schlafqualität	%	107.0	115.0	86.1 ^x	112.9	126.4	119.3 ^x	129.6	130.7
Stdaw.		41.4	48.0	37.3	41.4	47.7	42.5	44.6	41.5
Gesamtzahl der Stadienwechsel		70.5	67.2	69.1	69.8	70.0	66.0	63.4	63.4
Stdaw.		18.3	19.7	11.7	17.1	21.8	19.4	17.8	15.9

Tab.2a: Wachzeiten, Gesamtschlafzeiten, Organisationsindex, subjektive Schlafqualität und die Gesamtzahl der Stadienwechsel; Der Unterschied der mit x gekennzeichneten Daten ist signifikant ($p \leq 0.05$);

Medikationsphasen Nacht	Placebo		Verum			Placebo		
	A1	A2	V1	V2	V3	P1	P2	P3
Stadium 1 min	61.5	64.7	73.4	55.9	54.5	56.7	51.9	50.1
Stdaw.	35.1	40.8	30.5	19.3	22.3	31.8	25.3	23.6
Stadium 1 %TST	15.8	15.2	20.2 ^x	14.2	13.1	12.8 ^x	12.2	12.6
Stdaw.	9.9	10.3	9.9	6.5	5.8	6.7	6.5	7.1
S1 im 1. Drittel min	20.6	20.9	32.1 ^{xx}	20.5	16.9	12.6 ^{xx}	16.6	18.4
Stdaw.	9.7	15.7	17.7	7.0	9.5	20.9	9.0	13.2
S1 im 1. Drittel %TIB	3.9	4.1	6.4 ^{xx}	4.0	3.1	3.5 ^{xx}	2.9	3.6
Stdaw.	1.8	3.5	3.5	1.5	2.2	4.0	1.8	3.0
S1 im 2. Drittel min	17.5	17.2	17.0	13.3	17.1	13.4	12.2	12.6
Stdaw.	19.9	13.9	11.3	8.7	11.2	10.8	11.2	88.9
S1 im 3. Drittel min	22.8	25.9	23.7	21.7	19.1	23.2	22.6	18.9
Stdaw.	11.3	20.2	11.4	14.6	8.5	15.7	16.5	12.8

Tab.2b: Gesamtdauer von Stadium 1, sein Anteil am Gesamtschlaf und seine Verteilung innerhalb der einzelnen Drittel der Nacht; (x: $p \leq 0.05$; xx: $p \leq 0.01$)

Medikationsphase		Placebo		Verum			Placebo		
Nacht		A1	A2	V1	V2	V3	P1	P2	P3
Stadium 2	min	149.9	171.5	129.3 ^x	155.1	146.1	172.2 ^x	168.4	165.4
Stdaw.		42.8	41.4	36.1	48.2	31.0	55.4	36.3	41.1
Stadium 2	%TST	38.6	40.1	34.9	38.6	35.9 ^x	40.4	41.1	41.3 ^x
Stdaw.		11.6	9.2	7.6	10.2	7.5	13.2	99.0	9.2
S2 im 1. Drittel	min	46.4	42.4	33.3	41.2	43.1	42.9	49.6	41.0
Stdaw.		16.9	14.1	17.7	21.8	19.5	10.9	22.1	16.7
S2 im 2. Drittel	min	57.2	67.6	48.2 ^{xx}	58.9	53.5	70.9 ^{xx}	65.6	64.4
Stdaw.		22.7	20.6	14.5	16.7	24.9	26.5	18.4	18.9
S2 im 2. Drittel	%TIB	11.5	13.7	9.9 ^{xx}	11.9	10.9	14.1 ^{xx}	13.6	13.5
Stdaw		4.9	4.0	3.0	3.5	5.3	4.9	4.0	4.2
S2 im 3. Drittel	min	45.7	61.0	47.2	54.3	49.3	58.1	52.7	59.6
Stdaw.		24.3	24.4	19.7	12.7	19.0	23.4	20.9	29.4

Tab. 3 : Gesamtdauer von Stadium 2 sein Anteil am Gesamtschlaf und seine Verteilung innerhalb der Nacht; (x : $p \leq 0.05$; xx : $p \leq 0.01$)

Medikationsphase		Placebo		Verum			Placebo		
Nacht		A1	A2	V1	V2	V3	P1	P2	P3
Stadium 3	min	49.4	55.2	40.8 ^{xx}	49.4	53.0	60.7 ^{xx}	58.2	44.9
Stdaw.		16.3	21.0	15.9	17.7	15.1	23.7	23.4	19.7
Stadium 3	%TST	12.3	12.4	10.7	11.9	12.9	13.9	13.6	10.7
Stdaw.		4.6	4.4	4.1	3.6	4.1	5.4	4.8	4.8
S3 im 1. Drittel	min	23.6	29.2	14.9 ^x	20.3	25.1	26.4 ^x	28.9	22.9
Stdaw.		12.4	17.1	12.0	11.8	6.9	13.4	14.8	11.8
S3 im 1. Drittel	%TIB	4.4	5.4	2.9 ^x	3.9	4.9	5.1 ^x	5.8	4.4
Stdaw.		2.5	3.5	2.3	2.4	1.6	2.7	2.7	2.6
S3' im 2. Drittel	min	16.9	17.6	17.9	12.4	16.6	23.7	21.6	15.1
Stdaw		12.7	14.5	12.6	14.6	12.5	14.1	15.8	14.0
S3 im 3. Drittel	min	8.6	8.0	7.5	8.4	10.7	10.0	7.1	6.6
Stdaw		7.7	6.8	7.3	8.0	7.3	9.2	5.5	9.0

Tab. 4: Gesamtdauer von Stadium 3, sein Anteil am Gesamtschlaf und seine Verteilung innerhalb der Nacht; (x: $p \leq 0.05$; xx: $p \leq 0.01$)

Medikationsphase		Placebo		Verum			Placebo		
		A1	A2	V1	V2	V3	P1	P2	P3
Nacht									
Stadium 4	min	43.1	38.4	34.2	40.7	43.7	33.4	32.2	41.5
Stdaw.		32.6	29.7	29.9	31.8	34.2	28.3	31.7	31.6
Stadium 4	%TST	10.4	8.2	8.7	9.7	10.2	7.1	7.2	9.8
Stdaw.		7.5	6.1	7.6	7.4	8.0	6.2	7.2	7.6
S4 im 1. Drittel	min	18.9	28.0	17.2	24.1	26.1	23.7	23.5	28.0
Stdaw.		14.8	25.5	22.3	24.3	22.6	22.6	22.2	25.0
S4 im 2. Drittel	min	17.9	7.3	15.0	13.5	14.6	8.4	6.6	9.6
Stdaw.		16.4	8.5	14.9	14.7	15.3	10.8	8.8	13.1
S4 im 3. Drittel		6.2	2.9	1.6	2.9	2.8	1.2	2.0	3.9
Stdaw.		9.7	6.0	3.5	7.1	7.3	1.8	4.0	9.4
Langsamer Schlaf	% min	92.5	93.6	75.0	90.1	97.4	94.1	90.4	86.4
S3 + S4 (SWS)		40.1	33.7	40.9	42.2	40.2	44.2	44.0	46.1
Stdaw.									
Langsamer Schlaf	%TST	22.7	20.6	13.4	21.6	23.1	21.1	20.8	20.5
S3 + S4 (SWS)		9.5	6.0	10.3	9.3	9.7	9.4	9.4	10.2
Stdaw.									

Tab. 5: Gesamtdauer von Stadium 4, sein Anteil am Gesamtschlaf, seine Verteilung innerhalb der Nacht und der langsame Schlaf;

Medikationsphase	Placebo		Verum			Placebo		
	A1	A2	V1	V2	V3	P1	P2	P3
Nacht								
REM-Schlaf	83.9	94.3	88.5	96.9	106.9	101.5	96.4	95.6
Stdaw.	35.1	34.0	34.3	31.0	28.8	31.7	28.7	32.6
REM-Schlaf	20.4	21.4	22.9	23.4	25.6	23.2	23.1	23.1
Stdaw.	6.3	6.0	5.3	5.0	4.9	6.0	5.9	5.5
REM im 1. Drittel	16.1	16.0	15.1	21.9	23.0	24.1	19.9	16.8
min	10.4	9.9	15.9	11.0	16.0	19.8	14.4	14.6
Stdaw.								
REM im 2. Drittel	36.8	42.0	34.3	35.6	38.6	37.5	37.2	41.4
min	20.1	15.9	23.3	16.5	17.8	14.5	21.9	13.2
Stdaw.								
REM im 3. Drittel	30.4	36.1	38.9	38.9	44.6	39.4	39.1	36.9
min	14.4	14.8	15.0	16.8	16.8	14.3	22.5	16.6
Stdaw.								
REM-density	14.7	13.4	16.9	15.8	14.4	14.6	15.8	13.9
min ⁻¹	6.3	6.3	10.0	6.4	8.0	7.5	8.0	6.6
Stdaw.								

Tab. 6 : Gesamtdauer des REM-Schlafes, sein Anteil am Gesamtschlaf, seine Verteilung innerhalb der Nacht und REM-density.

Medikationsphase		Placebo		Verum			Placebo		
Nacht		A1	A2	V1	V2	V3	P1	P2	P3
Latenz 1 Stdaw	min	22.8	16.4	17.3	10.9	13.1 ^x	14.7	15.9	8.8 ^x
		15.4	19.5	15.8	8.9	10.8	19.2	18.1	9.9
Latenz 2 Stdaw	min	34.3	28.3	43.3	21.6	24.2	22.7	20.6	25.1
		17.1	21.6	45.0	10.6	16.7	20.6	15.9	26.1
Tiefschlaf- latenz (L3) Stdaw.	min	29.7	32.2	64.3 ^{xx}	29.0 ^{xx}	27.4	25.0 ^{xx}	20.4 ^{xx}	38.2
		15.4	27.2	53.5	12.8	19.6	26.3	8.9	42.6
REM-Latenz (L5) Stdaw.	min	85.4	87.8	122.9	90.5	75.8	86.6	61.8	89.4
		43.0	50.7	71.0	65.6	21.2	54.0	18.5	57.1
Aufwach- latenz (L6) Stdaw.	min	61.8	112.6	59.4	37.7	92.6	147.8	79.33	165.1
		89.9	138.7	86.6	71.2	136.8	137.1	120.1	154.2

Tab. 7: Latenz von Stadium 1, Stadium 2, Tief- und REM-Schlaf und Zeit bis zum ersten Wiedererwachen. (xx: $p \leq 0.01$)

4.1.2 Vergleich der jeweils zweiten Nächte

Die in der ersten Nacht aufgetretenen signifikanten Unterschiede sind im Vergleich der zweiten Nächte nicht mehr wiederzufinden.

Die initialen Unterschiede von Gesamtschlafzeiten und Stadiendauer waren nicht mehr so auffällig.

Wie in der vorausgegangenen Verum-Nacht war das Stadium 3 erniedrigt (V2: 49.4 min, P2: 58.2 min), allerdings nicht mehr signifikant (s. Tab.4).

Eine signifikante ($p=0.01$) Verlängerung gab es dagegen in der Tiefschlaflatenz: sie betrug unter der Medikation 29.0 min, während die Versuchspersonen in der Kontrollnacht schon nach 20.4 min das Stadium 3 erreichten (s. Tab.7).

In der REM-Latenz gab es einen deutlichen Unterschied, der fast eine halbe Stunde ausmachte. Sie betrug in der V2-Nacht 90.5 min gegenüber 61.8 min in der Vergleichsnacht (s. Tab.7).

Die Wachzeiten (S6) waren unter Verungabe verlängert und betrugen 77.2 min gegenüber 61.4 min in der Placebo-Nacht (s. Tab.2).

Die Versuchspersonen wachten auch ca. 40 min schneller auf (L6 in V2: 37.7 min, in P2: 79.3 min; s. Tab.7).

4.1.3 Vergleich der jeweils dritten Nächte

Die dritte Nacht der Verumgabe zeigte wiederum eine deutliche Verminderung von S2: 166.1 min (41.8%) unter Placebo, 146.1 min (35.9%) unter Verum ($p=0.05$). Dieser Unterschied ist vor allem auf eine Verminderung von S2 im zweiten Abschnitt der Nacht zurückzuführen (s. Tab.3).

Die Stadien 3 und 4 ebenso wie die REM-Phase zeigten unter Verum eine zunehmende Tendenz, wogegen sich die Wachzeiten weiter verkürzten, ohne jedoch die Signifikanzgrenze zu erreichen (s. Tab.1, 4, 5 und 6).

4.2 Ergebnisse der Teilgruppen G1, G2 und G3

Die Ergebnisse der Teilgruppen G1, G2 und G3 zeigten kein einheitliches Bild. Die einzelnen Parameter wurden auf verschiedene Weise modifiziert. Ungeachtet einiger partieller Widersprüchlichkeiten läßt sich folgendes feststellen:

- trotz ihres biphasischen Verlaufes (s. V1- und V2-Nächte in Tab.10) stellt die Gruppe 3 eine Teilgruppe der Gruppe 1 dar;
- je deutlicher die initiale Verschlechterung der objektiven Schlafparameter war, desto deutlicher und anhaltender zeigte sich die anschließende Verbesserung dieser Parameter.

4.2.1 Schlafparameter der Gruppe 1

TIB (time in bed), d.h. die Gesamtdauer der Registration blieb in den beiden Anfangsnächten annähernd gleich (A1: 489.3 min, A2: 488.7 min). Anschließend verkürzte sie sich in der ersten Verum-Nacht (V1: 448.5 min) und erhöhte sich dann in der V2-Nacht (auf 465.0 min) bzw. in der V3-Nacht (auf 468.3 min). In den darauffolgenden Placebo-Nächten blieb der Wert um ca. 480 min relativ konstant (P1: 480.5 min, P2: 479.5 min, P3: 475.2 min).

TST (total sleep time), die effektive Schlafzeit zeigte dagegen deutlichere Sprünge auch schon während der Anfangsnächte (A1: 372.5 min, A2: 427.2 min). In der ersten Verum-Nacht verkürzte sie sich auf 317.2 min so deutlich, daß eine Differenz von 110 min gegenüber der A2-Nacht resultierte. Die effektive Schlafzeit erhöhte sich in der V2-Nacht auf 396.5 min, um sich dann in der V3-Nacht noch einmal um 13.2 min auf 409.7 min zu erhöhen. Die anschließende Placebo-Phase zeigte eine Angleichung an die zweite Anfangsnacht (P1: 428.7 min, P2: 400.5 min, P3: 433.2 min).

Medikationsphase		Placebo		Verum			Placebo		
Nacht		A1	A2	V1	V2	V3	P1	P2	P3
TIB	min	89.3	488.7	448.5	465.0	468.3	480.5	479.5	475.2
TST	min	72.5	427.2	317.2	396.5	409.7	428.7	400.5	433.2
S 1	%TST	11.7	11.5	11.8	11.3	11.3	7.5	9.9.5	9.5
S 2	%TST	30.0	34.3	25.2	33.3	32.2	37.8	35.5	40.2
S 3	%TST	9.5	12.0	7.8	10.0	11.8	13.8	10.7	9.0
S 4	%TST	6.8	6.3	5.2	7.3	7.2	5.0	3.0	6.5
S 5	%TST	15.7	20.5	14.8	20.7	22.8	22.8	22.0	23.5
S 6	%TIB	23.5	12.5	28.8	14.3	12.0	10.3	16.2	8.8
L 1	min	28.2	19.0	26.7	14.0	11.2	19.0	18.3	4.8
L 2	min	42.7	30.8	45.2	25.8	25.5	26.2	26.5	20.5
L 3	min	35.0	24.8	69.0 x	30.2	32.5	31.2	20.5	44.2
L 5	min	39.5	67.8	76.4 x	73.8	64.5	66.2	54.7	69.3
L 6	min	33.3	40.8	92.3	31.2	123.8	156.5	88.0	175.5

Tab. 8: Schlafparameter der Gruppe 1 (x: 45.2 ohne Vp 12 bzw 76.4 mit Vp 12)

Die nachfolgenden Angaben über die Einzelstadien 1 bis 4 und REM erfolgen in prozentualen Anteilen von der effektiven Schlafzeit (=TST). Die Wachzeit wird in prozentualen Anteilen der Gesamtdauer der Registration (=TIB) angegeben.

Stadium 1: die beiden Anfangsnächte blieben konstant (A1: 11.7%, A2: 11.5%). Die erste Verumgabe bewirkte eine Erhöhung auf 14.8%. Die nachfolgenden Verumgaben dagegen zeigten eine Stabilisierung, die in beiden Nächten (V2 und V3) bei 11.3% lag. Die erste Placebo-Nacht (P1) zeigte den niedrigsten Wert mit 7.5%. In den darauffolgenden Placebo-Nächten (P2, P3) blieb der Wert bei 9.5% konstant.

Stadium 2: die Gesamtbetrachtung von Stadium 2 ergab ein reziprokes Verhalten zu Stadium 1. Die erste Verumgabe (V1: 25.2%) bewirkte nämlich im Vergleich zu den Anfangsnächten (A1: 30.0%, A2: 34.3%) einen Abfall; die weitere Verumgabe dagegen eine Erhöhung bzw. Stabilisierung (V2: 30.3%, V3: 32.2%). Auf den nachfolgenden Verumentzug reagierten die Patienten mit einer Verlängerung des Stadium 2 (P1: 37.8%, P2: 35.5%, P3: 40.2%) und erreichten somit die höchsten Werte.

Stadium 3: ausgehend von den Anfangsnächten (A1: 9.5%, A2: 12.0%) fiel auf, daß sich der Anteil von Stadium 3 nach der ersten Verumgabe auf 7.8% (V1) verringerte, daß er sich aber in den nachfolgenden Verumnächten um ca. 2% pro Nacht erhöhte (V2: 10.0%, V3: 11.8%). Diese Erhöhung dauerte bis zur ersten Placebo-Nacht (P1: 13.8%) und fiel dann auf das Niveau der Ausgangswerte zurück (P2: 10.7%, P3: 9.0%).

Stadium 4: das Stadium 4 zeigte in den Anfangs- und in den Verum-Nächten eine ähnliche Tendenz wie das Stadium 2: Stabilität in den Anfangsnächten (A1: 6,9% A2: 6.3%), Rückgang in der ersten Verumnacht (V1: 5.2%), Erhöhung mit anschließender Stabilität in den nachfolgenden Verumnächten (V2: 7.3%, V3: 7.2%). Nach dem ersten Verumentzug (in P1) fiel der Anteil von S4 auf 5.0% zurück. Nach der weiteren Placebogabe (in P2) sank er sogar auf den niedrigsten Wert von 3.0%. Das Ausgangsniveau konnte erst in der dritten Placebo-Nacht wieder erreicht werden (P3: 6.5%).

Stadium REM: den anfänglichen Schwankungen in den Anfangsnächten (A1: 15.7%, A2: 20.5%) folgt ein bereits von anderen Stadien her bekannter Abfall in der ersten Verumnacht (V1: 14.8%). Die anschließenden Nächte zeigten dann eine ebenfalls bekannte ansteigende Tendenz und das Einpendeln auf ein höheres Niveau, das allerdings durchgehend in allen Kontrollnächten wirksam bleibt (V2: 20.7%, V3: 22.8%, P1: 22.8%, P2: 22.0%, P3: 23.5%).

Wachzeit (S6): die sowohl intra- als auch interindividuell sehr stark schwankenden Wachzeiten zeigten einen sprunghaften Anstieg auf 28.8% nach der ersten Verumgabe (V1). Sie erreichten damit den höchsten Stand dieses Wertes auch unter allen drei Gruppen.

Nach der zweiten Verum-Nacht fiel der Anteil dieses Stadiums auf die Hälfte des Vortages zurück und betrug nunmehr 14.3% (V2). Nach der dritten Verumgabe ging der Wert nochmals um 2.3% zurück (V3: 12.0%). Auch in der ersten Placebonacht zeigte sich weiterhin eine abfallende Tendenz (P1: 10.3%). Dagegen erhöhte sich der Anteil des Wachstadiums in der zweiten Placebo-Nacht wiederum sprunghaft auf 16.2% (P2), um in der dritten den niedrigsten Stand mit 8.8% zu erreichen.

Latenz 1: die Versuchspersonen 3, 8 und 13 litten nach eigenen Angaben auch an Einschlafstörungen. Diese Tatsache machte sich in den Latenz-1-Zeiten (Zeit vom "Licht aus" bis zum ersten Auftreten von Stadium 1) bemerkbar. Die Latenz betrug in der ersten Adaptionsnacht 28.2 min. In der zweiten Nacht verkürzte sie sich auf 19.0 min. Die erste Verumgabe bewirkte einen Anstieg auf 26.7 min, fiel allerdings in der V2-Nacht auf 14.0 min zurück. Die Verkürzung der Latenz-1-Zeit setzte sich mit 11.2 min in der dritten Verum-Nacht fort, stieg aber in der darauffolgenden Placebo-Nacht auf 19.0 min an und blieb in der zweiten Placebo-Nacht mit 18.3 min relativ konstant. Dagegen erreichten die Versuchspersonen in der dritten Placebonacht mit 4.8 min den niedrigsten Stand während der gesamten Untersuchung.

Latenz 2: entsprechend der Latenz-1-Zeit sind die Latenz-2-Zeiten ebenfalls verlängert. Eine erhebliche Verlängerung auf 69.0 min bewirkte die erste Verumgabe. Vp 12 trug dazu mit 188.0 min maßgeblich bei. Ließe man sie außer Acht, so würde die Latenz-2-Zeit immerhin noch 45.2 min betragen. In den nachfolgenden vier Nächten blieben die Zeiten mit 26 min bemerkenswert konstant (V2: 25.8 min, V3: 25.5 min; P1: 26.2 min, P2: 26.5 min). In der dritten Placebonacht verkürzte sich dieses Intervall auf 20.5 min (s. Tab.8 und Abb.9).

Tiefschlaflatenz (L3): bei der Betrachtung der Tiefschlaflatenz fiel der Wert von Vp 12 nicht mehr so deutlich ins Gewicht (s. Tab.8 und Abb.10). Den anfänglichen leichten Schwankungen (A1: 35.0 min, A2: 24.8 min) folgt ein sprunghafter Anstieg auf 92.3 min in der ersten Verum-Nacht. (Ohne Vp 12 würde der Wert 76.4 min betragen.) Die nachfolgenden drei Nächte haben sich um die 30 Minuten eingependelt (V2: 30.2 min, V3: 32.5 min). Die zweite Placebo-Nacht ergab die kürzeste Latenz mit 20.5 min. In der dritten Kontrollnacht erreichten die Patienten erst nach 44.2 min das Stadium 3.

REM-Latenz (L5): die Latenzzeiten blieben im allgemeinen konstant und betrugen in etwa 66 Minuten. Zwei Abweichungen wurden beobachtet:

- in der ersten Anfangsnacht (A1) trat die REM-Phase erst nach 89.5 min auf und
- die erste Verumgabe bewirkte eine Verlängerung der REM-Latenz auf 145.8 min. Dadurch erfolgte die erste REM-Phase in dieser Nacht ca. 1.5 Stunden später als sonst. In den übrigen Nächten ergaben sich folgende REM-Latenzen: A2: 67.8 min; V2: 73.8 min; P1: 66.2 min, P2: 54.7 min, P3: 69.3 min.

Aufwachlatenz (T6): in der ersten Anfangsnacht erwachten die Versuchspersonen das erste Mal durchschnittlich nach 83.3 min, in der zweiten Nacht schon nach 40.8 min. Die Verumgabe bewirkte eine Verkürzung auf 31.2 min (in V1) und 31.8 min (in V2). In der dritten Nacht (V3) wachten dagegen die Patienten erst nach 123.8 min auf. In der ersten Placebo-Nacht hielt diese positive Durchschlaf-tendenz an und erreichte die zweitlängste Zeit mit 156.5 min. Die zweite Placebo-Nacht dagegen ergab eine Verkürzung auf 88.0 min, die aber von der darauffolgenden mit 175.5 min, also mit fast drei Stunden, wieder ausgeglichen wurde.

4.2.2 Schlafparameter der Gruppe 2

TIB: die Gesamtdauer der Registration zeigte keine wesentlichen Schwankungen und betrug durchschnittlich 470 Minuten (s. Tab.9).

TST: die effektive Schlafzeit zeigte in den ersten drei Nächten, also einschließlich der ersten Verum-Nacht, ebenfalls keine wesentlichen Schwankungen (A1: 409.6 min, A2: 401.6 min; V1: 407.8 min). In der zweiten Verum-Nacht schliefen die Versuchspersonen dagegen ca. 40 min weniger (V2: 367.2 min). In den nachfolgenden drei Nächten verlängerte sich die Schlafzeit kontinuierlich um ca. 10 min (V3: 402.6 min; P1: 414.4 min, P2: 421.8 min). Eine abrupte Verkürzung um ca. 55 min gegenüber der vorangegangenen Nacht erfolgte dagegen in der dritten Placebo-Nacht, wobei die Gesamtschlafdauer identisch mit der zweiten Verum-Nacht (mit 367.2 min) war.

Stadium 1: die Auswertung der beiden Anfangsnächte ergab 10.0% in A1 und 13.2% in A2. Die erste Verumgabe bewirkte eine Erhöhung auf 17.8% und zeigte somit den höchsten Wert während der gesamten Untersuchung. Die weitere Verumgabe hatte eine Erniedrigung auf 11% in der V2- bzw 10.8% in der V3-Nacht zur Folge. Eine leichte Erhöhung auf 13.6% konnte in der ersten Placebo-Nacht registriert werden, worauf mit 9.4% der niedrigste prozentuale Anteil in der zweiten Placebo-Nacht folgte. Die anschließende dritte Nacht nahm eine Mittelstellung von 11.6% ein.

Medikationsphase		Placebo		Verum			Placebo		
Nacht		A1	A2	V1	V2	V3	P1	P2	P3
TIB	min	467.2	456.0	475.8	465.6	474.0	495.4	464.8	469.0
TST	min	409.6	401.6	407.8	367.2	402.6	414.4	421.8	367.2
S 1	%TST	10.0	13.2	17.8	11.0	10.8	13.6	9.4	11.6
S 2	%TST	32.4	38.6	27.6	26.0	28.6	31.6	36.4	29.6
S 3	%TST	9.4	10.0	8.8	9.6	10.8	10.2	11.6	9.6
S 4	%TST	12.2	6.2	7.6	9.0	8.8	6.8	10.0	7.8
S 5	%TST	20.8	17.4	21.6	18.8	24.6	18.6	20.8	17.4
S 6	%TIB	12.0	11.6	13.8	21.1	13.6	16.2	8.4	21.7
L 1	min	20.2	20.4	12.6	11.8	20.4	16.6	9.6	17.2
L 2	min	30.8	34.4	29.2	24.0	30.2	28.4	19.8	41.4
L 3	min	30.8	50.2	58.4	33.6	28.8	23.8	24.2	45.8
L 5	min	56.0	123.8	117.6	124.2	85.0	104.6	68.6	119.8
L 6	min	7.6	183.6	93.2	6.2	131.4	101.4	58.0	116.4

Tab. 9: Schlafparameter der Gruppe 2

Stadium 2: die Ausgangswerte betrugen 32.4% (in A1) bzw. 38.6% (in A2). Die erste Verumgabe bewirkte einen 11%igen Abfall (V1: 27.6%), der sich auf die Zunahme der S1-, REM- und S6-Stadien verteilte. Auch in den nachfolgenden Verum-Nächten blieben die prozentualen Anteile im Vergleich zu den Placebo-Nächten niedrig. Sie betrugen in V2: 26.0% und in V3: 28.6%. In den Placebo-Nächten stieg der S2-Anteil wieder an, wobei die Werte sich den Ausgangswerten näherten (P1: 31.6%, P2: 36.4%, P3 29.6%).

Stadium 3: die Stadium-3-Zeiten zeigten während unserer Untersuchung bei dieser Gruppe die geringsten Schwankungen. Auch die beiden Anfangsnächte unterschieden sich kaum (A1: 9.4%, A2: 10.0%). In der ersten Verumnacht verbrachten die Patienten durchschnittlich 8.8% in diesem Stadium, in der zweiten Nacht 9.6% und in der dritten Nacht 10.8%. In den nachfolgenden Placebo-Nächten blieben die Zeiten ebenfalls stabil und betrugen in P1: 10.2%, in P2: 11.6% und in P3: 9.6%.

Stadium 4: weder die Verum-Nächte (V1: 7.6%, V2: 9.0%, V3: 8.8%) noch die Placebonächte (P1: 6.8%, P2: 10.0%, P3: 7.8%) zeigten nennenswerte Unterschiede.

Stadium REM: diese Gruppe reagierte auf unser Kombinationspräparat - ausgehend von den Anfangswerten (A1: 20.5%, A2: 17.4%) - mit einer leichten Erhöhung während der Verumgabe (V1: 21.6%, V2: 18.8%, V3: 24.6%), die allerdings nicht in die Placebo-Nächte hineinreichte. Die Werte betrugen in der Vergleichsphase 18.6% in P1, 20.8% in P2 und 17.4% in P3, und sind somit mit den Ausgangswerten vergleichbar.

Wachzeiten (S6): bei den Wachzeiten dieser Gruppe ergab sich insofern eine Überraschung, als die niedrigsten Zeiten in den beiden Anfangsnächten (A1: 12.0%, A2: 11.6%) erreicht wurden. Die erste Verumgabe bewirkte eine Steigerung auf 13.8%, die in der zweiten Verum-Nacht mit 21.1% deutlich übertroffen wurde. Die dritte Nacht ist wiederum mit der ersten vergleichbar: hier waren die Patienten durchschnittlich 13.6% wach. Die darauffolgende Placebogabe ergab eine Verlängerung der Wachzeit auf 16.2%, worauf eine Verkürzung auf 8.4% erfolgte, die kürzeste Wachdauer der gesamten Beobachtungszeit. Mit 21.7% waren die Versuchspersonen in der dritten Placebonacht am längsten wach, die somit mit der zweiten Verum-Nacht zu vergleichen wäre.

Latenz 1: obwohl in dieser Gruppe drei Patienten auch über Einschlafstörungen geklagt hatten, wurde das Stadium 1 mit 20.2 min in der ersten und mit 20.4 min in der zweiten Anfangsnacht relativ schnell und gleichmäßig erreicht. Die Einschlafdauer der Patienten glich in den ersten beiden Verum-Nächten mit 12.6 min (in V1) und mit 11.8 min (in V2) derjenigen von Normalschläfern. Die Latenzzeit erreichte mit 20.4 min in der dritten Verum-Nacht denselben Wert wie in der zweiten Anfangsnacht. In den nachfolgenden Placebo-Nächten verkürzte sich die Einschlafzeit der Versuchspersonen wieder. In der ersten Placebo-Nacht dauerte es 16.6 min, in der zweiten dagegen nur 9.6 min und in der dritten Nacht 17.2 min.

Latenz 2: die Einschlafstörungen ließen sich eher in den Latenz-2-Zeiten nachweisen. Um das Stadium 2 zu erreichen, benötigten die Patienten durchwegs ca. eine halbe Stunde. Die beiden Ausgangswerte betrugen 30.8 min (in A1) bzw. 34.4 min (in A2). Die erste Verumgabe bewirkte eine unerhebliche Verkürzung auf 29.2 min. Dagegen erreichten die Patienten dieses Stadium schon nach 24.0 min, wogegen sie

in der dritten wiederum 30.2 min brauchten. Die Absetzung des Medikamentes hatte keinen wesentlichen Einfluß auf diese Latenz; sie betrug 28.4 min. Die zweite Placebo-Nacht wies dagegen die kürzeste Latenzzeit mit 19.8 min auf, gefolgt von der längsten mit 41.4 min in der dritten Nacht.

Tiefschlaflatenz (L3): die Tiefschlaflatenz zeigte zunächst eine ansteigende Tendenz, welche bis in die erste Verumnacht hineinreichte (A1: 30.8 min, A2: 50.2 min; V1: 58.4 min). Von der zweiten Verumgabe an verkürzten sich die Tiefschlaflatenzen (V2: 33.6 min, V3: 28.8 min). Diese Tendenz hielt sogar bis zur zweiten Placebo-Nacht an, in der die Werte 23.3 min (in P1) bzw 24.2 min (in P2) betrugen. In der dritten Placebo-Nacht brauchten die Versuchspersonen dagegen schon 45.8 min, um dieses Stadium zu erreichen.

REM-Latenz (L5): in der ersten Anfangsnacht betrug die REM-Latenz 56.0 min, in der zweiten Nacht 123.8 min. Die Verabreichung unseres Kombinationspräparates schien auf diese Zeit keinen wesentlichen Einfluß gehabt zu haben, da die nachfolgenden Zeiten sich ebenfalls in diesen Grenzen hielten. In der Verumphase betrugen sie 117.6 min (in V1), 124.2 min (in V2), bzw. 85.0 min (in V3). Auch während der Placebo-Nächte bewegten sich die Zeiten in dieser Zeitspanne: in der ersten Nacht vergingen bis zum Auftreten der ersten REM-Phase 104.6 min, in der zweiten 68.6 min und in der dritten 119.8 min.

Aufwachlatenz (L6): bei der Betrachtung der Aufwachlatenz muß man Vp 14 besondere Aufmerksamkeit schenken. Sie schlief nämlich während der zweiten Anfangs- und der ersten Placebo-Nacht durch, wodurch sich die Durchschnittswerte um eine Stunde und mehr verlängerten. Auf die

anderen Schlafparameter dieser Gruppe hatten die Werte der Vp 14 trotzdem keinen wesentlichen Einfluß. Im folgenden werden die Durchschnittswerte ohne Vp 14 in Klammern aufgeführt. In der ersten Anfangsnacht wachten die Versuchspersonen nach 7.6 min (bzw. 6.8 min) auf, in der zweiten nach 183.6 min (bzw. 109.0 min). Nach der ersten Verumgabe verkürzte sich die Latenz auf 93.2 min (bzw. 81.3 min). Die zweite Medikationsnacht wies die kürzeste Zeit mit 6.2 min (bzw. 5.5 min) auf. In der dritten Verum-Nacht schliefen die Versuchspersonen mit 131.4 min (bzw. 163.5 min) länger durch. In der ersten Placebo-Nacht verkürzte sich die Aufwachlatenz auf 101.4 min, ohne Vp 14 auf 41.0 min. In der zweiten Nacht wachten die Patienten nach 58.0 min (bzw. 57.0 min) wieder auf. Die Aufwachlatenz dauerte in der dritten Kontrollnacht ohne Medikament 116.4 min (bzw. 142.5 min).

4.2.3 Schlafparameter der Gruppe 3

TIB: die Gesamtdauer der Registration hat sich nicht wesentlich geändert. Am stabilsten war diese während der beiden Anfangsnächte (A1: 490.3 min, A2: 495.3 min). In der ersten Verum-Nacht konnte eine leichte Verkürzung auf 468.0 min registriert werden. In den folgenden drei Nächten - also einschließlich der ersten Placebo-Nacht - bewegten sich die Zeiten auf dem Niveau der Ausgangswerte. (V2: 494.3 min, V3: 485.3 min; P1: 491.3 min). Ein leichter Abfall zeigte sich in den beiden letzten Vergleichsnächten (P2: 452.0 min, P3: 448.0 min).

TST: bei der Registrierung der effektiven Schlafzeit ergab sich in allen drei Abschnitten eine Differenz von ca. einer Stunde. Gleichzeitig schliefen die Patienten bis zur dritten Verum-Nacht alternierend ca. eine Stunde kürzer bzw. länger. Die Ausgangswerte betrugen in A1: 382.7 min und in A2: 452.3 min. Während der Medikation wurde die alternierende Rhythmik beibehalten und ergab folgende Werte: in V1 schliefen die Versuchspersonen 395.0 min, in V2: 452.0 min und in V3: 393.7 min. In den darauffolgenden zwei Placebo-Nächten betrug die Differenz zu den Verumnächten ca. 40 min (P1: 433.3 min, P2: 397.0 min), in der dritten jedoch nur ca. 20 min (P3: 377.0 min).

Stadium 1: die höchsten Stadium-1-Anteile wurden in den beiden Anfangsnächten registriert und betrugen in der ersten Nacht 16.3% und in der zweiten 16.0%. Die Verumgabe hatte ein Absinken bzw. eine Stabilisierung zur Folge. So betrugen die S1-Anteile 13.3% in V1 und je 11.0% in V2 bzw. V3. Die nachfolgenden Vergleichsnächte ergaben einen Anstieg auf 14.0% in P1 bzw. 15.0% in P2. In der dritten Placebo-Nacht wurde der niedrigste Wert mit 10.3% erreicht.

Medikationsphase		Placebo		Verum			Placebo		
Nacht		A1	A2	V1	V2	V3	P1	P2	P3
TIB	min	490.3	495.3	468.0	494.3	485.3	491.3	452.0	448.0
TST	min	382.7	452.3	395.0	452.0	393.7	433.3	397.0	377.0
S 1	%TST	16.3	16.0	13.3	11.0	11.0	14.0	15.0	10.3
S 2	%TST	29.0	31.7	30.7	39.3	30.3	33.7	33.3	33.0
S 3	%TST	11.0	10.3	9.0	10.7	9.3	11.3	14.3	8.7
S 4	%TST	6.7	12.0	9.3	8.3	11.3	8.6	8.3	12.7
S 5	%TST	13.7	18.7	20.3	19.3	16.3	18.0	14.3	16.3
S 6	%TIB	19.3	11.7	15.0	8.0	18.7	11.3	11.7	15.3
L 1	min	16.3	4.7	6.3	3.5	5.0	3.0	5.7	2.7
L 2	min	23.3	13.0	15.3	9.0	11.7	6.3	10.3	7.0
L 3	min	17.3	17.0	18.0	19.0	15.0	14.7	13.3	14.0
L 5	min	126.3	67.7	86.0	69.3	83.0	97.3	67.3	78.7
L 6	min	109.0	298.7	59.3	102.0	59.7	207.7	111.7	253.7

Tab. 10: Schlafparameter der Gruppe 3

Stadium 2: auf die Stadium-2-Zeiten scheint das Medikament stabilisierend zu wirken. Als einzige Ausnahme war in der zweiten Verum-Nacht eine deutliche Erhöhung zu registrieren. Die Anfangswerte betrugen 29.0% in A1 bzw. 31.7% in A2. Auf die erste Verumgabe reagierte diese Gruppe mit einer 1%igen Erniedrigung (V1: 30.7%) und auf die zweite mit einer Zunahme um 39.9%. Daran war maßgeblich Vp 9 mit 52% beteiligt. In der dritten Verum-Nacht sank der prozentuale Anteil über den ersten Verumwert (V3: 30.3%) hinaus ab. Die nachfolgenden Vergleichsnächte blieben mit ca. 33% bemerkenswert konstant, wobei die interindividuellen Unterschiede gegenseitig ausgeglichen wurden (P1: 33.7%, P2: 33.3%, P3: 33.0%).

Stadium 3: die Stadium-3-Anteile variierten am stärksten in den Placebo-Vergleichsnächten. In den beiden Anfangsnächten wurden 11.0% (in A1) bzw. 10.3% (in A2) erreicht. Die erste Verumgabe bewirkte ein Absinken auf 9.0%, die zweite einen Anstieg auf 10.7%. In der dritten wurden 9.3% gemessen. Auf den ersten Verumentzug reagierten die Patienten mit einem Anstieg auf 11.3%. In der zweiten Placebo-Nacht wurde der höchste Wert mit 14.3% registriert und in der darauffolgenden der niedrigste mit 8.7%.

Stadium 4: den größten Unterschied ergab die Auswertung der Anfangsnächte. Sie betrugen 6.7% in A1 und 12.0% in A2. Auf die Verumgabe reagierte diese Gruppe mit einem relativen Absinken auf 9.3% in der ersten, und einem weiteren Absinken auf 8.3% in der zweiten Verum-Nacht. In der dritten Nacht stieg der Wert auf 11.3%. In der darauffolgenden Placebo-Nacht wurden 8.6% errechnet, gefolgt von 8.3% in der zweiten. Der höchste Stand mit 12.7% wurde in der dritten Vergleichsnacht erreicht.

Stadium REM: die größte Schwankung wurde wie bei Stadium 4 ebenfalls in den Anfangsnächten registriert. Der erste Ausgangswert betrug 13.7%, der zweite 18.7%. Auf die Verumgabe folgte eine Erhöhung auf 20.3%, die damit gleichzeitig den höchsten Stand erreichte. 19.3% bzw. 16.3% wurden in den folgenden Verum-Nächten errechnet. Der REM-Anteil betrug in der ersten Placebo-Nacht 18.0%, in der zweiten 14.3%. In der letzten Vergleichsnacht "träumten" die Patienten wiederum etwas länger, nämlich 16.3%.

Wachzeiten (S6): die Auswertung der Verum-Nächte ergab die stärksten Differenzen. Am längsten jedoch waren die Versuchspersonen in der ersten Anfangsnacht (A1: 19.3%) wach. In der zweiten betrug der Wachanteil dagegen 11.7%. 15.0% ergab die Auswertung der ersten Verum-Nacht. Die kürzeste Wachzeit, nämlich 8.0%, konnte in der darauffolgenden zweiten Nacht registriert werden. Auf diese relativ erholsame Nacht folgte eine unruhigere mit 18.7%. In den nachfolgenden zwei Placebo-Nächten konnten die Patienten mit 11.3% bzw. 11.7% Wachzeit besser schlafen. In der dritten Vergleichsnacht erhöhte sich die Schlafunterbrechung wiederum auf 15.3%.

Latenz 1: die angegebene Einschlafstörung der Vp 4 konnte weder in der Latenz-1- noch in der Latenz-2-Betrachtung bestätigt werden. Sie hatte auch die längsten Aufwachlatenzen. Ihre längste Latenz-1-Zeit betrug nur 3.0 min; ihre längste Latenz-2-Zeit 8.0 min und die kürzeste Aufwachlatenz 23 min - allerdings erst in der zweiten Placebo-Nacht. Sonst lag die Aufwachlatenz bei ihr überwiegend zwischen 100 und 200 min. Aus diesem Grund sind die in der ersten Anfangsnacht gemessenen 16.3 min auf die anderen Versuchspersonen zurückzuführen. Die in den anderen Nächten festgestellten Zeiten sind insofern kaum erwähnenswert, als sie sich - jeweils als Höchstgrenzen - zwischen 6.3 min (in der ersten Verum-Nacht) und 2.7 min (in der letzten Placebo-Nacht) bewegten.

Latenz 2: auch die Latenz-2-Ergebnisse verhielten sich ähnlich wie die Latenz-1-Zeiten. Von der ersten Anfangsnacht abgesehen, in der die Latenz-2-Zeit 23.3 min erreichte, bewegten sich die Latenz-2-Zeiten zwischen 6.3 und 15.3 min.

Tiefschlaflatenz (L3): auch die Tiefschlaflatenz wies ähnlich kurze Zeiten mit nur geringfügigen Schwankungen auf. Als die kürzeste Zeit wurden in P2 13.3 min gemessen, als längste 19.0 min in der zweiten Verum-Nacht.

REM-Latenz (L5): die 2-Stunden-Grenze wurde nur einmal in der ersten Anfangsnacht mit 126.3 min überschritten. Sonst bewegten sich die REM-Latenzen zwischen 67.3 min und 97.3 min, ohne besondere Tendenzen erkennen zu lassen.

Aufwachlatenz (L6): die kürzesten Aufwachlatenzen wurden während der Verumnächte registriert, die längsten dagegen in den darauffolgenden Vergleichsnächten - mit einer Ausnahme: in der zweiten Anfangsnacht schliefen die Patienten mit 298.7 min am längsten durch. In der ersten Anfangsnacht wurden die Versuchspersonen nach 109.0 min das erste Mal wieder wach. In der zweiten, wie bereits erwähnt, schliefen sie am längsten durch. Auf die erste Verumgabe reagierten sie mit einer deutlichen Verkürzung bis auf 59.3 min. Auch in der zweiten Nacht war die Zeitspanne mit 102.0 min geringer als in den beiden anderen, d.h. in den Anfangs- bzw Placebo-Abschnitten. Die dritte Verum-Nacht ist mit der ersten vergleichbar, da die Aufwachlatenz wiederum 59.7 min betrug. Die Verkürzung während der Verum-Nächte ist auf die Versuchspersonen 5 und 9 zurückzuführen, da diese hier bereits nach 1 bzw. 67 min wach wurden. In den nachfolgenden Placebo-Nächten dauerte es wieder erheblich länger, bis die Patienten aufwachten. So betrug die Aufwachlatenz in der ersten Placebo-Nacht 207.7 min, in der zweiten immerhin 111.7 min. Am zweitlängsten - 225.7 min - schliefen sie in der dritten Vergleichsnacht durch.

4.3 Subjektive Beurteilung der Schlafqualität bei der Gesamtgruppe (GG)

Die Ergebnisse der subjektiven Beurteilung der Schlafqualität der Gesamtgruppe sind mit der nachträglich gebildeten Gruppe 1 vergleichbar (s. Tab.11). Wenn man berücksichtigt, daß der Normalschlaf gleich 100% gesetzt wurde, schliefen die Versuchspersonen trotz ungewohnter Umgebung, trotz angelegter Elektroden etc. in der ersten Nacht oft erheblich besser als gewohnt. Sie gaben im Durchschnitt 107.0% an. Die zweite Nacht wurde sogar mit 115.0% bewertet. Neun von dreizehn Patienten - von einer Versuchsperson liegen für diese Nacht keine Angaben vor - empfanden die erste Verumgabung als unangenehm. So sank die subjektive Schlafqualität auf den tiefsten Wert von 86.1%. Die subjektive Schlafqualität wurde durch die weiteren Verumgaben keineswegs negativ beeinträchtigt, sie erhöhten diese sogar über das gewohnte Niveau hinaus und wurde mit 112.9% in V2, bzw. mit 126.4% in V3 bewertet. Der Verumentzug wurde mit einem leichten Abfall auf 119.3% quittiert, die nachfolgenden Nächte wurden aber durchschnittlich um ca. 30% höher bewertet, als der gewohnte Schlaf (P2: 129.6%, P3: 130.7%).

	A1	A2	V1	V2	V3	P1	P2	P3
$\bar{x}$	107.0	115.0	86.1	112.9	126.4	119.6	129.6	130.7
Stdaw.	41.1	48.0	37.7	41.4	47.7	42.5	44.6	41.5

Tab.11a: Subjektive Beurteilung der Schlafqualität
bei der Gesamtgruppe (GG)

Vp	A1	A2	V1	V2	V3	P1	P2	P3
2	100	80	20	50	80	60	80	80
3E	120	150	100	100	200	170	150	160
8E	50	75	50	60	100	440	550	100
11	50	110	100	150	100	120	90	130
12	110	120	60	150	100	190	800	100
13E	150	200	-	140	150	160	150	100
$\bar{x}$	96.7	122.5	66.0	180.3	121.7	123.3	100.0	133.3
Stdaw.	39.8	46.9	34.4	45.4	44.9	61.5	41.0	42.7

Tab.11b: Subjektive Beurteilung der Schlafqualität
bei Gruppe 1 (G1)

4.4 Subjektive Beurteilung der Einschlafdauer bei der Gesamtgruppe (GG)

Da die Hälfte der Patienten auch über Einschlafstörungen geklagt hatte, wollen wir herausfinden, inwieweit unser Präparat auf die subjektive Beurteilung der Einschlafdauer gewirkt hat.

Die Skala umfaßte 0 bis 200%. Die normale Einschlafdauer wurde gleich 100% gesetzt, die kürzere sollte zwischen 0 und 100% liegen, die längere zwischen 100 und 200%.

In der ersten Anfangsnacht schliefen die Versuchspersonen mit 92.5% durchschnittlich schneller ein als gewöhnlich, in der zweiten dagegen mit 107.1% etwas langsamer. Auf die erste Verumgabe reagierten die Patienten mit Einschlafverlängerung (V1: 124.0%), wobei die beiden nicht einschlafgestörten Versuchspersonen 10 und 12 die Spitze mit je 200% bildeten. Zur Erinnerung sei hier nochmals erwähnt, daß Vp 12 eine Latenz-2-Zeit von 188 min aufwies, Vp 10 dagegen nur eine von 41 min. Die zweite Verumgabe lag mit 105.7% nur unwesentlich über dem gewohnten Niveau. Während der Medikation schliefen die Patienten mit 98.6% in der dritten Nacht subjektiv am schnellsten ein. 104.3% wurde nach der ersten Placebo-Nacht durchschnittlich angegeben. Um 9.3% schneller als gewohnt schliefen die Patienten in der darauffolgenden Nacht ein (P2: 90.7%).

In der dritten Placebo-Nacht betrug die subjektive Einschätzung der Schlafdauer 112.9% und war somit höher als üblich.

n=14	A1	A2	V1	V2	V3	P1	P2	P3
$\bar{x}$	92.5	107.1	124.0	105.7	98.6	104.3	90.7	112.9
Stdaw	36.9	22.7	42.5	36.3	21.8	56.7	33.2	37.3

Tab.12a: Subjektive Beurteilung der Einschlafdauer bei der Gesamtgruppe (GG)

Vp	A1	A2	V1	V2	V3	P1	P2	P3
2	50	100	150	100	50	100	100	150
3E	100	120	100	120	100	150	120	100
8E	50	100	100	160	100	190	100	100
11	150	80	150	50	80	100	100	130
12	150	120	200	100	100	100	100	90
13E	100	80	-	120	100	100	100	120
$\bar{x}$	100.0	100.0	140.0	108.3	88.3	123.3	103.3	115.0
Stdaw.	44.7	17.9	41.8	36.0	20.4	38.3	8.2	22.6

Tab.12b: Subjektive Beurteilung der Einschlafdauer bei Gruppe 1 (G1)

4.5 Subjektive Beurteilung der Schlafqualität und Einschlafdauer bei Gruppe 1 (G1)

Wie oben erwähnt, sind die Ergebnisse, die die subjektive Schlafqualität betreffen, mit der Gesamtgruppe vergleichbar (s. Tab.11). Die erste Verum-Nacht wurde bei dieser Gruppe um 30% schlechter bewertet als in der Gesamtgruppe (GG).

Die Einschlafdauer wurde subjektiv am längsten in der ersten Verum-Nacht (V1: 140.0%) und am kürzesten in der dritten Verum-Nacht mit 88.3% empfunden.

4.6 Subjektive Beurteilung der Schlafqualität und Einschlafdauer bei Gruppe 2 (G2)

Die Schlafqualität lag bei der zweiten Gruppe durchwegs über dem gewohnten Niveau, obwohl starke, sowohl intra- als auch interindividuelle Unterschiede zu beobachten waren (s. Tab.13). Am besten schliefen die Patienten in der dritten Verum-Nacht und in der zweiten Placebo-Nacht (V3: 152.0%; P2: 156.0%).

Die Einschlafdauer wurde dagegen in allen drei Verum-Nächten länger als gewohnt - in der ersten sogar am längsten mit 132.0% - beurteilt. Am kürzesten schliefen die Patienten in der zweiten Placebo-Nacht mit durchschnittlich 60.0% ein (s. Tab.15).

Vp	A1	A2	V1	V2	V3	P1	P2	P3
1E	140	40	60	40	200	80	180	50
6	100	90	100	90	100	100	100	100
7E	120	130	120	150	150	120	160	170
10	60	160	180	160	170	140	190	100
14E	120	140	100	140	140	140	150	160
$\bar{x}$	108	112	112	116	152	116	156	116
Stdaw.	30.3	47.6	43.8	50.3	37.0	26.1	35.1	49.3

Tab.13: Subjektive Beurteilung der Schlafqualität bei Gruppe 2 (G2)

Vp	A1	A2	V1	V2	V3	P1	P2	P3
4E	200	40	75	150	150	150	120	175
5	75	100	75	100	100	100	125	125
9	100	175	80	100	30	100	190	150
$\bar{x}$	125.0	105.0	76.7	116.7	93.3	116.7	145.0	150.0
Stdaw.	66.1	67.6	2.9	28.9	60.3	28.9	39.1	25.0

Tab.14: Subjektive Beurteilung der Schlafqualität bei Gruppe 3 (G3)

Vp	A1	A2	V1	V2	V3	P1	P2	P3
1E	25	160	140	170	80	130	60	160
6	100	100	90	100	100	100	100	100
7E	100	100	100	80	120	110	50	50
10	100	140	200	150	150	200	10	100
14E	100	90	130	80	100	80	80	80
$\bar{x}$	85	118	132	116	110	124	60	98
Stdaw.	33.5	30.3	43.2	41.6	26.5	46.2	33.9	40.3

Tab.15: Subjektive Beurteilung der Einschlafdauer bei Gruppe 2 (G2)

Vp	A1	A2	V1	V2	V3	P1	P2	P3
4E	50	90	50	50	100	100	150	200
5	120	100	100	100	100	100	100	100
9	100	100	100	100	100	100	100	100
$\bar{x}$	90.0	96.7	83.3	83.3	100.0	100.0	116.7	133.3
Stdaw.	36.1	5.8	28.9	28.9	0.0	0.0	28.9	57.7

Tab.16: Subjektive Beurteilung der Einschlafdauer bei Gruppe 3 (G3)

4.7 Subjektive Beurteilung der Schlafqualität und Einschlafdauer bei Gruppe 3 (G3)

Bezüglich der Schlafqualität wurde die erste Verum-Nacht (V1: 76.7%) übereinstimmend als die schlechteste empfunden. Auch die zweit schlechteste Bewertung (in V3: 93.3%) fiel in die Verumphase. Um ca. 50% besser als sonst schliefen die Versuchspersonen dieser Gruppe in den letzten zwei Placebo-Nächten (P2: 145.0%, P3: 150.0%; s. Tab.14).

Die Schwankungen der prozentualen Beurteilung der Einschlafdauer sind ausschließlich auf Vp 14 zurückzuführen, da die beiden anderen Patienten dieser Gruppe die Einschlafdauer durchwegs mit 100% beurteilt hatten (s. Tab.16).

4.8 Subjektive Beurteilung der Einschlafdauer bei Versuchspersonen mit Einschlafstörungen (GE)

Die Hälfte unserer Patienten (n=7) gaben bei der Voruntersuchung auch Einschlafstörungen an. Aus diesem Grund wurden sie zu einer eigenen Gruppe zusammengefaßt, um zu differenzieren, ob unser Kombinationspräparat auch gegen Einschlafschwierigkeiten hilft. Das beste Ergebnis wurde in der ersten Anfangsnacht mit 75% erzielt, das wesentlich auf Vp 1 zurückzuführen ist. Sie gab nämlich 25% ihrer gewohnten Einschlafdauer an. Zwei Patienten schliefen um 50% schneller als sonst ein und vier Versuchspersonen konnten keine Veränderung ihrer gewöhnlichen Einschlafdauer (=100%) feststellen (s. Tab.17). In den folgenden vier Nächten wurden im Durchschnitt ebenfalls keine wesentlichen Veränderungen wahrgenommen. Anders in der ersten Placebo-Nacht: die Einschlafdauer verlängerte sich auf 122.9%. In der zweiten Placebo-Nacht schliefen die Patienten wiederum schneller ein (P2: 94.3%). Die Auswertung der dritten Placebo-Nacht ergab ebenfalls eine Verlängerung der Einschlafdauer auf 115.7%.

Vp	A1	A2	V1	V2	V3	P1	P2	P3
1	25	160	140	170	80	130	60	160
3	100	120	100	120	100	150	120	100
4	50	90	50	50	100	100	150	200
7	100	100	100	80	120	110	50	50
8	50	100	100	160	100	190	100	100
13	100	80	-	120	100	100	100	100
14	100	90	130	80	100	80	80	80
$\bar{x}$	75.0	105.7	103.3	111.4	100.0	122.9	94.3	115.7
Stdaw.	32.3	45.6	31.4	44.1	11.5	37.3	34.6	11.3

Tab.17: Subjektive Beurteilung der Einschlafdauer bei Versuchspersonen mit Einschlafstörungen (GE)

4.8.1 Objektive Meßdaten der Einschlafdauer bei Versuchspersonen mit Einschlafstörungen (GE)

Die objektive Beurteilung der Einschlafdauer wird an Beispielen der Latenz-2-Zeiten bzw der Aufwachlatenzen dargestellt (s. Tab 18 und 19).

Die Anfangswerte der Latenz-2-Zeiten bei Versuchspersonen mit Einschlafstörungen lagen in den ersten zwei Nächten bei ca. 30 min (A1: 28.1 min, A2: 30.4 min).

Nach der ersten Verumgabe konnte keine Verkürzung der Einschlafdauer festgestellt werden (V1: 30.4 min).

Die weiteren Verumgaben zeigten dagegen einen um ca. 10 min kürzeren Effekt, der bis zur zweiten Placebo-Nacht anhielt (V2: 20.3 min, V3: 21.6 min; P1: 23.7 min, P2: 16.6 min). In der dritten Nacht stieg der Wert wieder auf das Anfangsniveau von 28.0 min an.

Die Auswertung der Aufwachlatenzen ergab folgenden Kurvenverlauf: in der ersten Nacht wurden die Patienten durchschnittlich nach 31.0 min wieder wach, in der zweiten schliefen sie länger durch, und der Zeitraum bis zum ersten Erwachen betrug 137.6 min. Die erste und auch die zweite Verumgabe hatten zur Folge, daß der Schlaf schon nach 55.9 min in V1 bzw. 53.3 min in V2 unterbrochen wurde. Die Schlafunterbrechung überstieg in der dritten Verum-Nacht die Zwei-Stunden-Grenze mit 135.3 min. Die folgenden Placebo-Nächte zeigten ebenfalls eine Stabilisierung mit Verlängerung der Aufwachlatenzzeiten auf 112.1 min in P1, auf 86.3 min in P2 und auf 152.3 min in P3.

Vp	A1	A2	V1	V2	V3	P1	P2	P3
1	14	42	10	11	22	18	10	94
3	23	20	24	18	11	15	20	13
4	8	8	8	5	7	4	6	4
7	25	80	39	29	23	48	24	21
8	29	34	45	21	17	24	15	7
13	57	10	51	22	25	18	13	17
14	41	19	36	36	46	39	28	40
$\bar{x}$	28.1	30.4	30.4	20.3	21.6	23.7	16.6	28.0
Stdaw.	16.5	25.0	16.8	10.4	12.6	15.0	7.8	31.4

Tab.18: Objektive Meßdaten der Einschlafdauer bei Versuchspersonen mit Einschlafstörungen (GE) am Beispiel der Latenz-2-Zeiten (in min)

Vp	A1	A2	V1	V2	V3	P1	P2	P3
1	7	5	5	1	153	57	65	3
3	103	7	59	79	437	145	424	405
4	64	226	108	267	144	100	23	138
7	16	154	3	7	198	42	6	295
8	14	75	74	4	2	2	5	208
13	2	14	1	6	10	96	19	5
14	11	482	141	9	3	343	62	12
$\bar{x}$	31.0	137.6	55.9	53.3	135.3	112.1	86.3	152.3
Stdaw.	37.9	173.5	55.8	98.2	156.2	111.7	150.9	158.7

Tab.19: Objektive Meßdaten der Einschlafdauer bei Versuchspersonen mit Einschlafstörungen (GE) am Beispiel der Aufwachlatenzzeiten (in min)

4.9 Biochemische Laboruntersuchungen

Die Ergebnisse der biochemischen Laboruntersuchungen sind in der Tabelle 21 zusammengefaßt. In den drei untersuchten Parametern konnten keine signifikanten Ergebnisse erbracht werden. Wegen zu geringen Mengen liegen von Vp 1 keine Urinbestimmungen vor.

4.9.1 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES)

Bei den Gruppen 1 und 2 gab es eine leichte Erhöhung der 5-HIES-Ausscheidung im Urin in der Verumphase, eine anschließende Abnahme in der Placebophase. Bei Gruppe 3 zeigte sich eine kontinuierliche Abnahme der Konzentration, die auf den hohen Ausgangswert von Vp 4 zurückzuführen ist. Bei der Auswertung der Gesamtgruppe ergaben sich als Ausgangswert 2.05 mg, darauf folgte eine Erhöhung auf 2.12 mg in der Verumphase und ein Absinken auf 1.86 mg in der anschließenden Placebophase.

4.9.2 3-Methoxy-4-hydroxy-phenylglycol (MHPG)

Die Auswertung der MHPG-Konzentration zeigte einen ähnlichen Verlauf wie die 5-HIES-Bestimmung: Erhöhung während der Verumphase bei den Gruppen 1 und 2, anschließender Abfall. Eine kontinuierliche Abnahme dieser Werte kennzeichnete die Gruppe 3.

Bei der Gesamtgruppe wurden als Ausgangswert 509.77 µg ermittelt. In der Verumphase erhöhte sich die Ausscheidung auf 555.53 µg, in der anschließenden Placebophase wurden 481.95 µg gemessen.

4.9.3 Cortisol

Die Cortisolbestimmung im Serum ergab bei den Gruppen 2 und 3 eine Erhöhung während der Verumgabe mit anschließendem Abfall der Werte. Bei Gruppe 1 zeigte sich dagegen eine kontinuierliche Abnahme des Cortisols.

Die Ausgangswerte der Gesamtgruppe betrugen $8.99 \mu\text{g}$ pro 100 ml und erhöhten sich auf $9.71 \mu\text{g}$ pro 100 ml in der Verumphase. In der Placeboperiode erreichten die Blutcortisolspiegel mit $7.65 \mu\text{g}$ pro 100 ml ihr niedrigstes Niveau.

		MMPG (μ /Vol)			HIES (mg/Vol)			Cortisol (μ g %)		
		$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n
G1	A	470.97	163.2	6	2.17	0.72	6	11.61	8.26	6
	V	603.82	419.9	9	2.67	0.98	10	10.89	6.77	11
	P	490.32	233.5	9	2.14	0.40	10	8.86	5.62	11
G2	A	617.28	67.3	4	1.91	0.63	4	7.12	2.79	5
	V	681.00	246.9	7	1.95	0.42	8	8.14	1.89	9
	P	577.90	258.4	8	1.81	0.35	8	6.51	2.51	10
G3	A	441.07	180.3	3	2.10	1.07	3	8.24	6.86	3
	V	386.97	48.2	6	1.75	0.54	6	9.89	6.12	5
	P	377.63	292.4	6	1.64	0.63	5	7.57	1.27	4
GG	A	509.77	136.9	13	2.05	0.80	13	8.99	5.97	14
	V	555.53	264.9	22	2.12	0.82	24	9.77	5.43	25
	P	481.95	261.4	23	1.86	0.71	23	7.65	4.17	23

Tab.20: Im Urin ausgeschiedene Mengen 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglykol (MHPG) und 5-Hydroxyindollessigsäure (HIES) und abendliche Blutcortisolspiegel der Einzelgruppen G1, G2, G3 und der Gesamtgruppe GG.

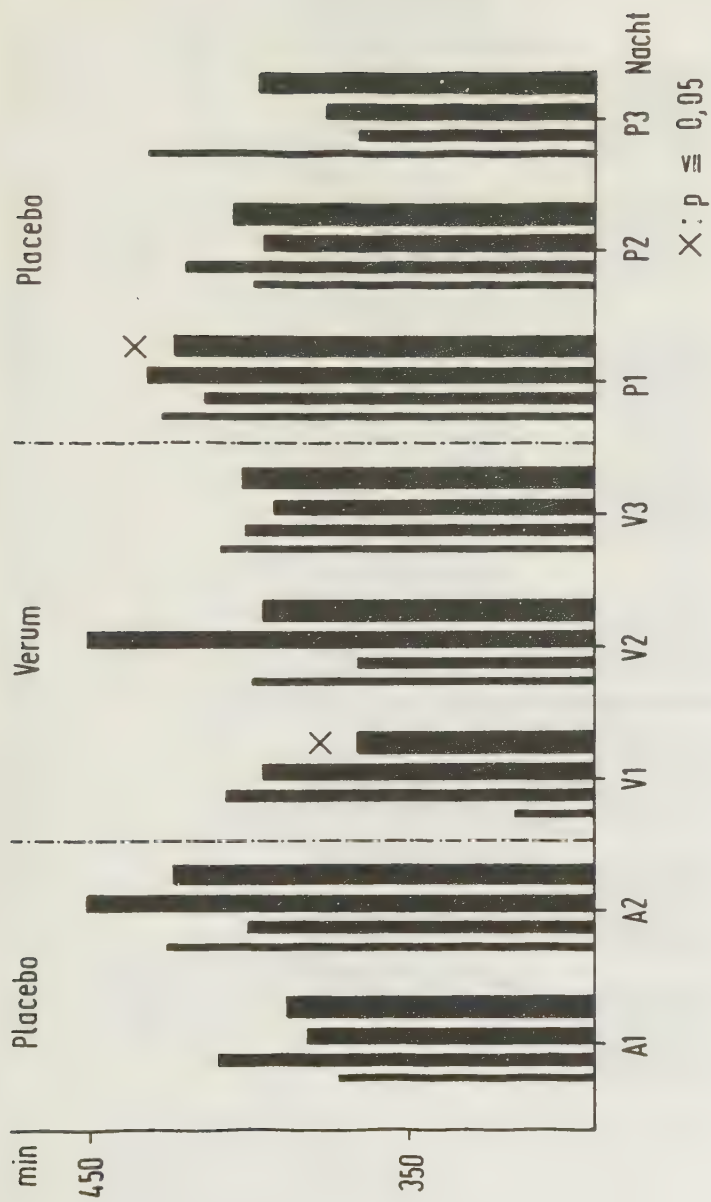


Abb.1: Gesamtschlafdauer (TST) der Gruppen G1, G2, G3 und GG

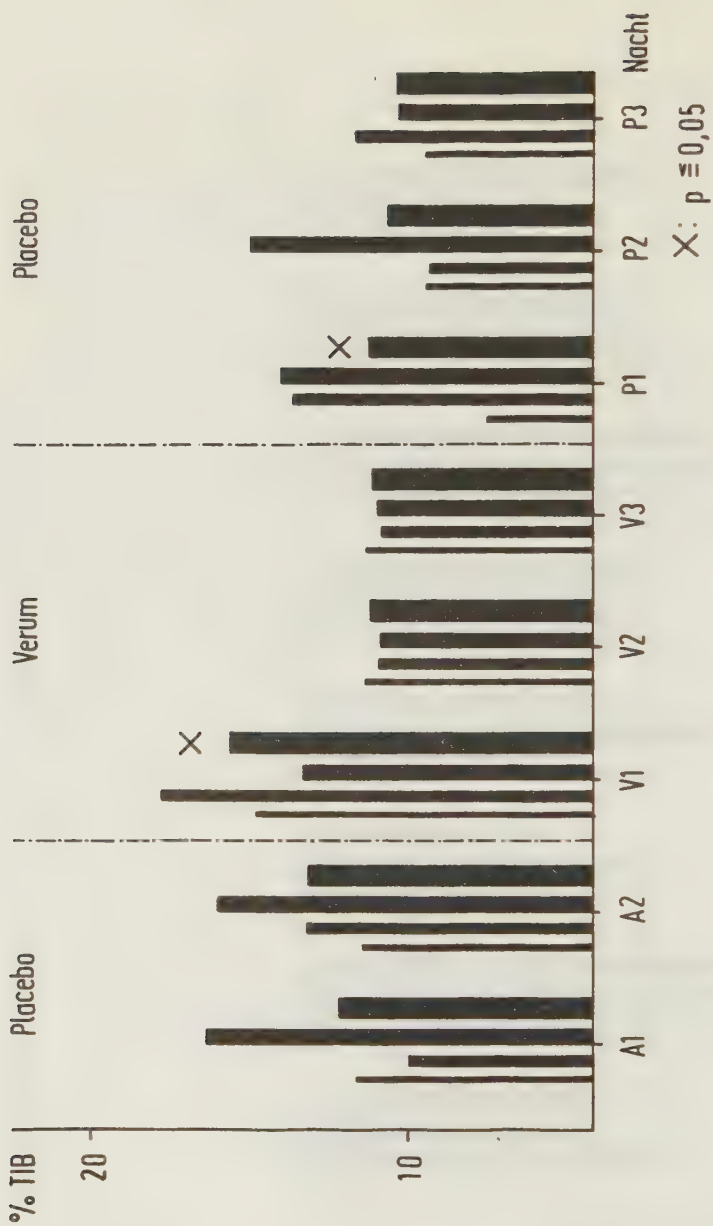
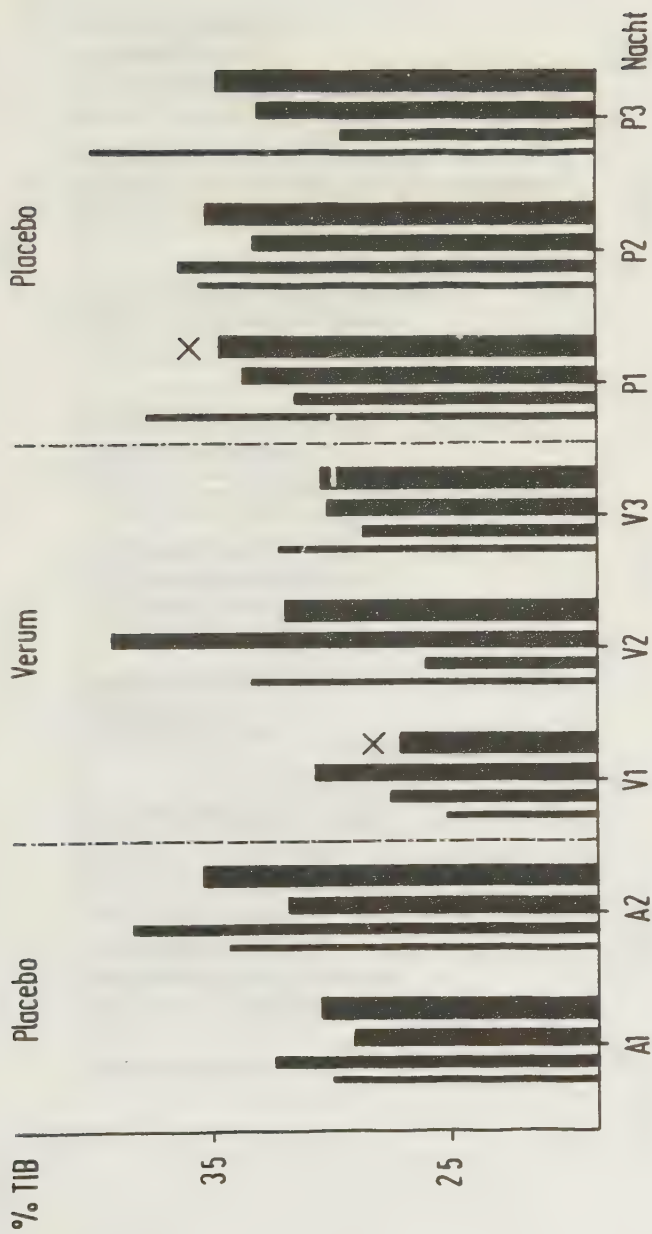
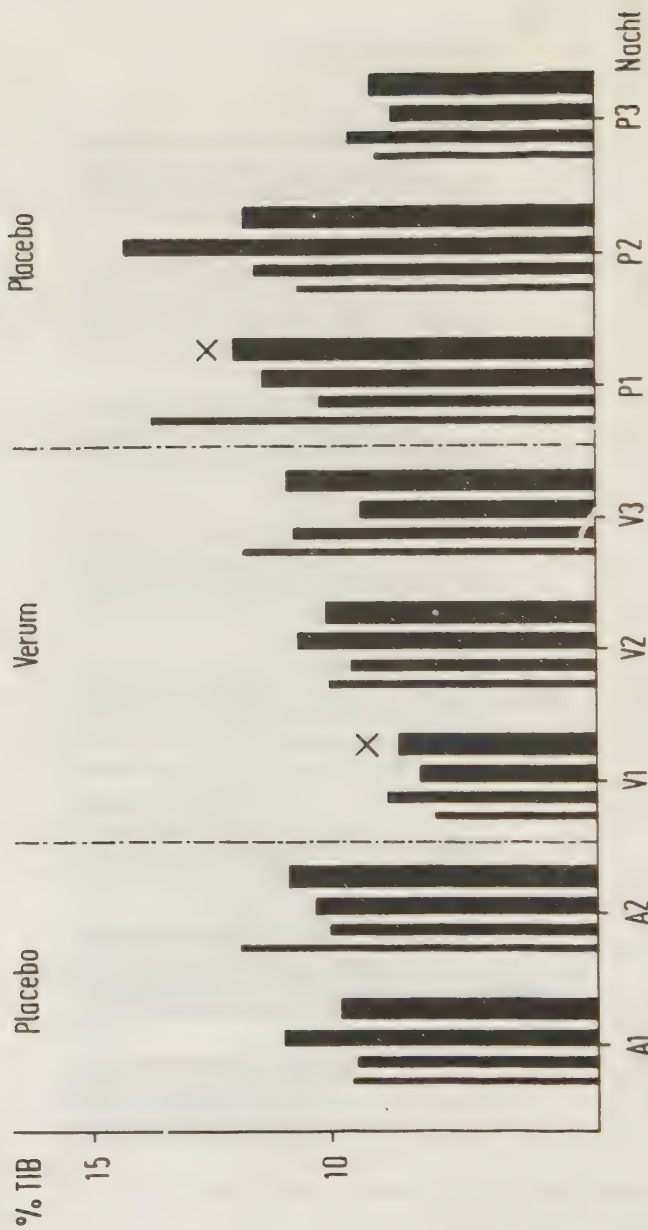


Abb.2: Prozentualer Anteil von Stadium 1 bei den Gruppen G1, G2, G3 und GG am Gesamtschlaf



X: $p \leq 0,05$

Abb. 3: Prozentualer Anteil von Stadium 2 bei den Gruppen G1, G2, G3 und GG.



X: $p \leq 0,05$

Abb. 4: Prozentualer Anteil von Stadium 3 bei den Gruppen G1, G2, G3 und GG am Gesamtschlaf

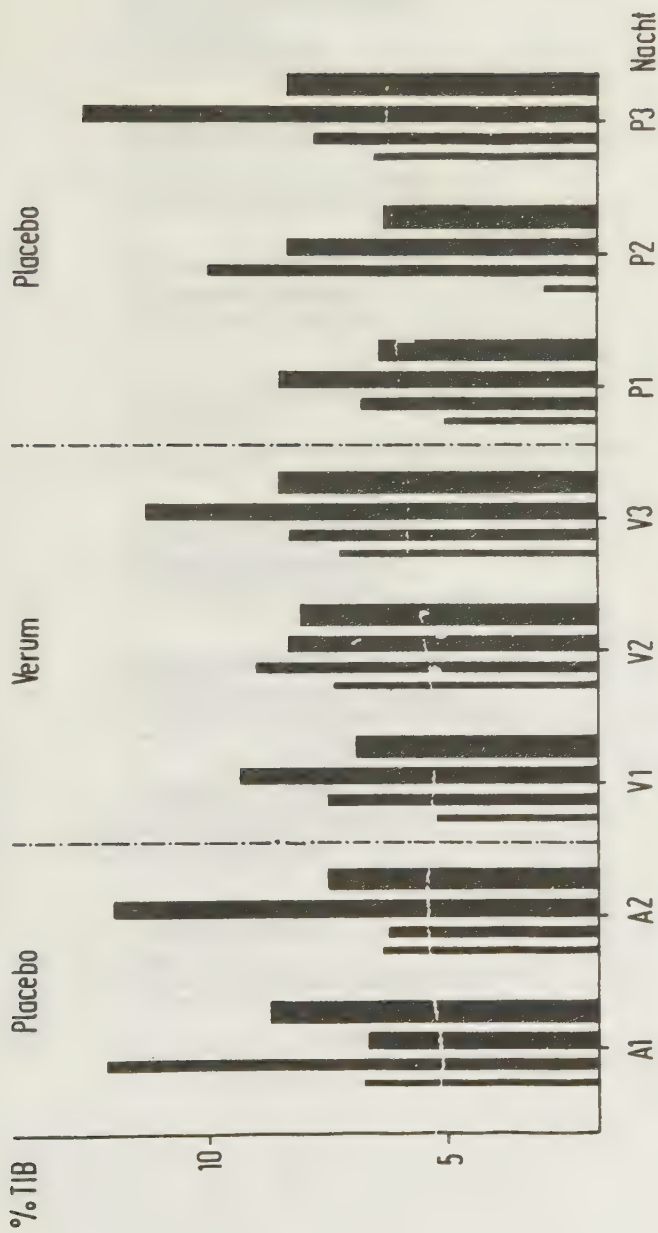


Abb. 5: Prozentualer Anteil von Stadium 4 bei den Gruppen G1, G2, G3 und GG am Gesamtschlaf

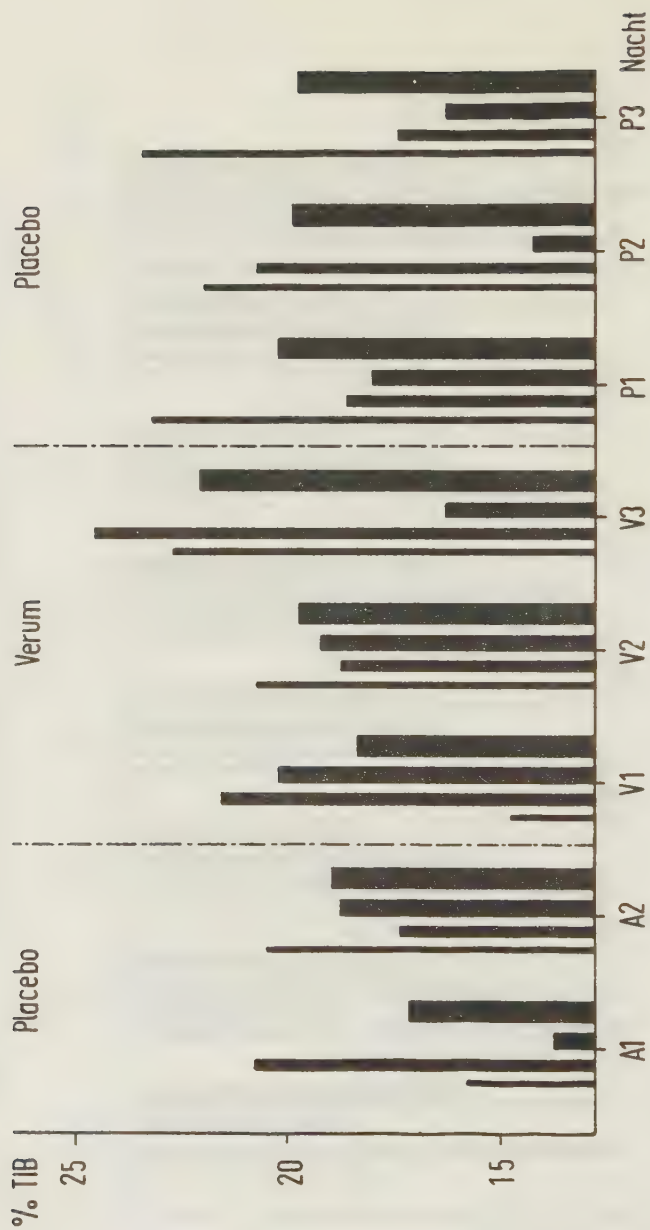


Abb. 6: prozentualer Anteil des REM-Schlafes bei den Gruppen G1, G2, G3 und GG am Gesamtschlaf

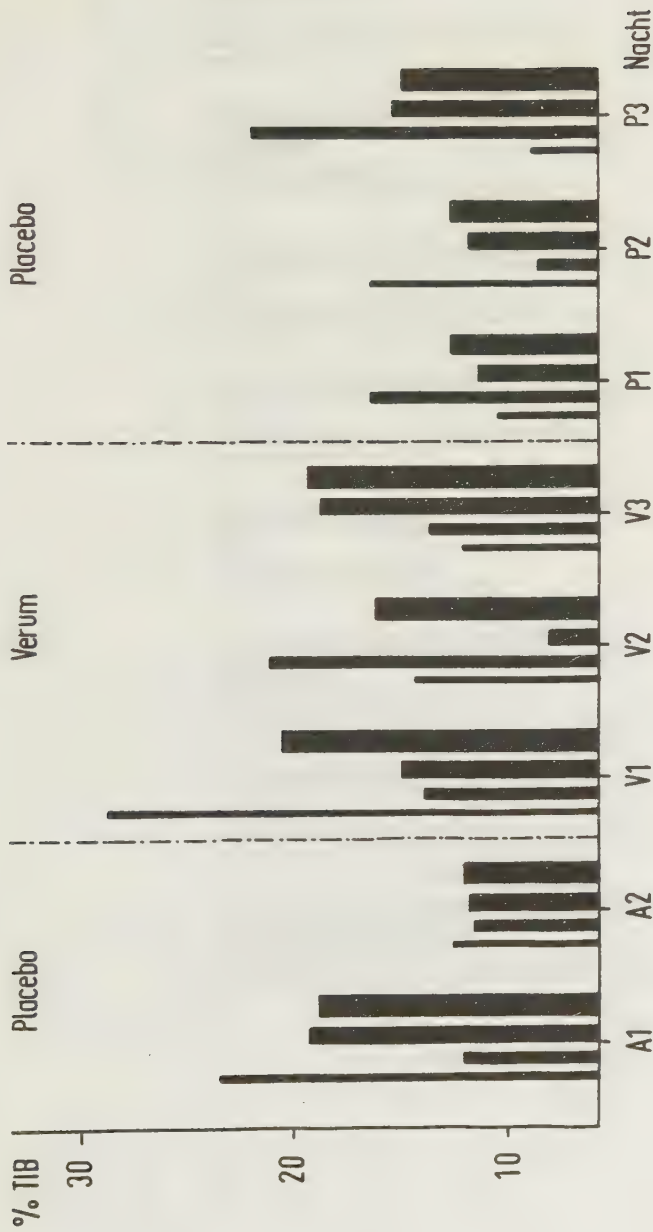


Abb.7: prozentualer Anteil der Wachzeiten bei den Gruppen G1, G2, G3 und GG an der Gesamtzeit der Registration (TIB)

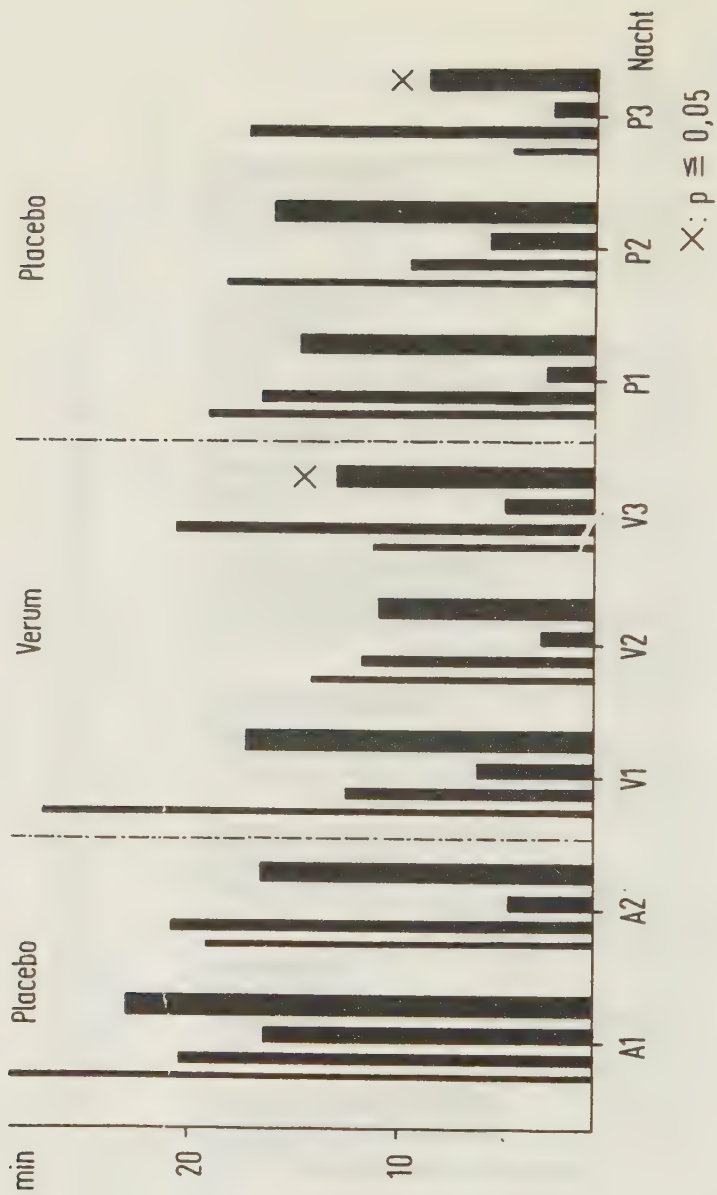


Abb. 8: Latenz des Stadium 1 bei den Gruppen G1, G2, G3 und GG

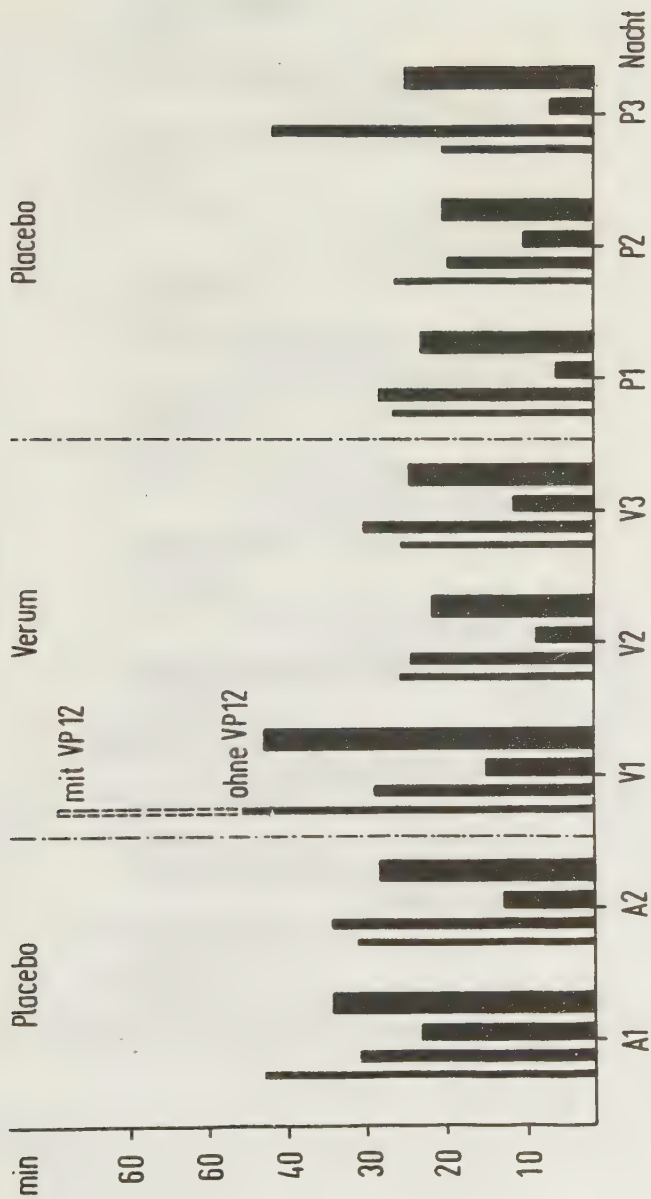


Abb. 9: Latenz des Stadium 2 bei den Gruppen G1, G2, G3 und GG

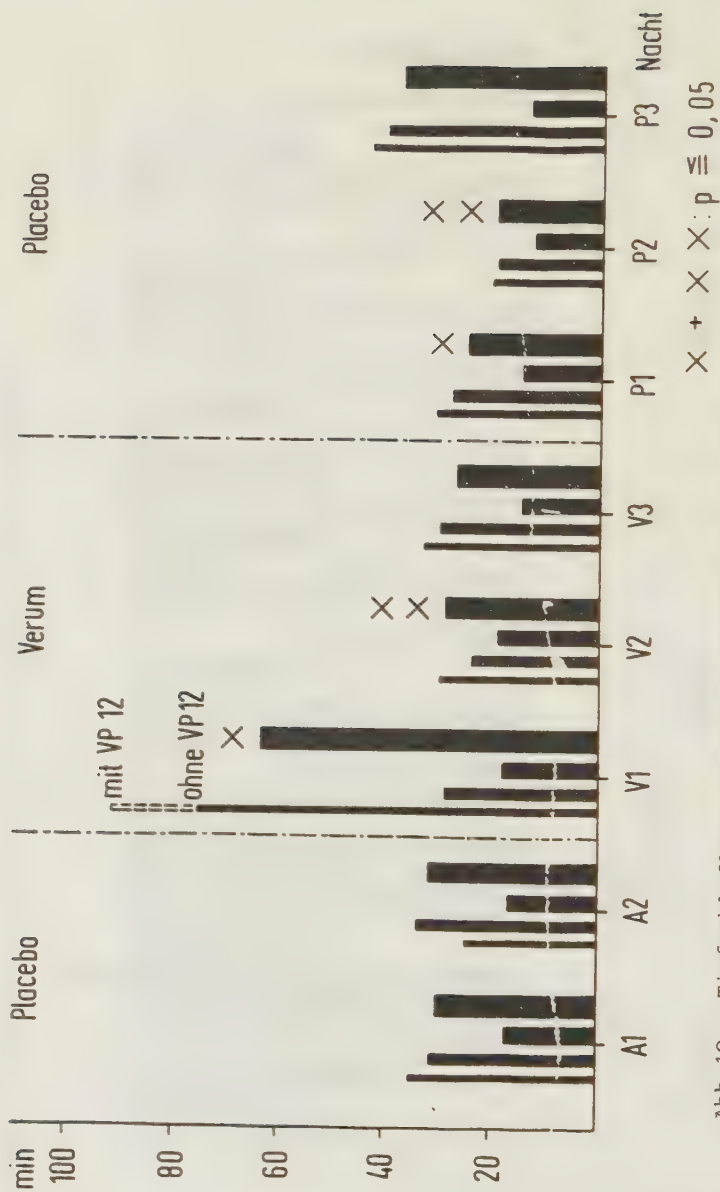


Abb. 10: Tiefschlaf latenz bei den Gruppen G1, G2, G3 und GG

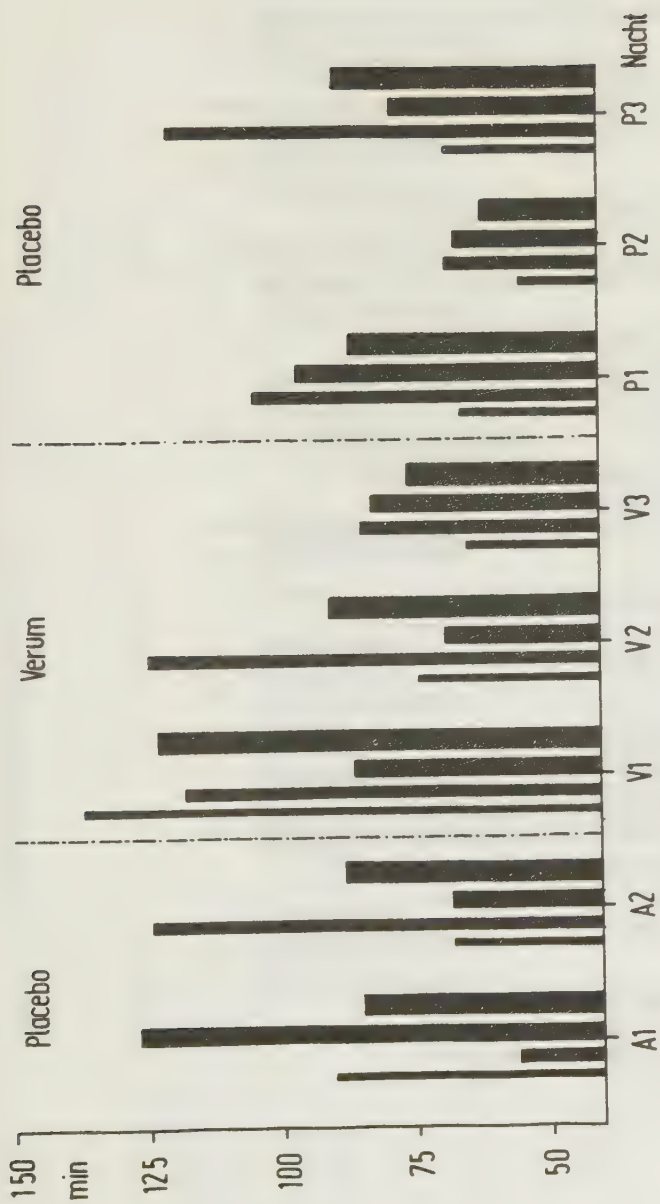
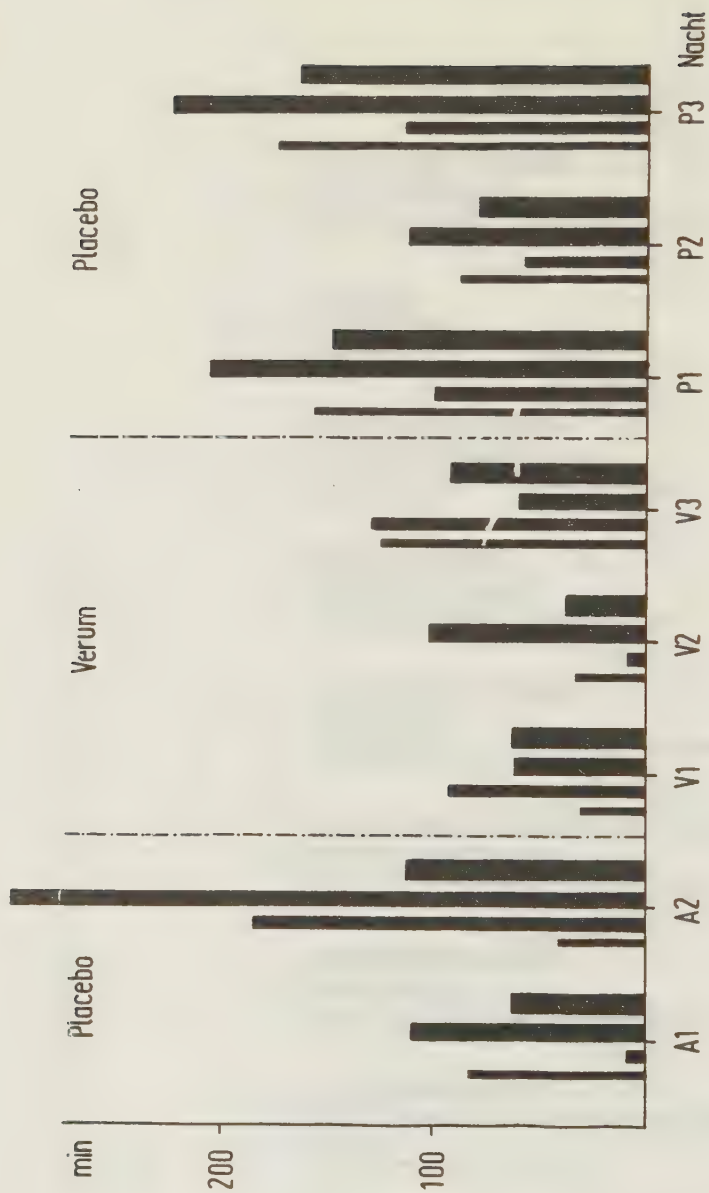


Abb.11: REM-Latenz der Gruppen G1, G2, G3 und GG



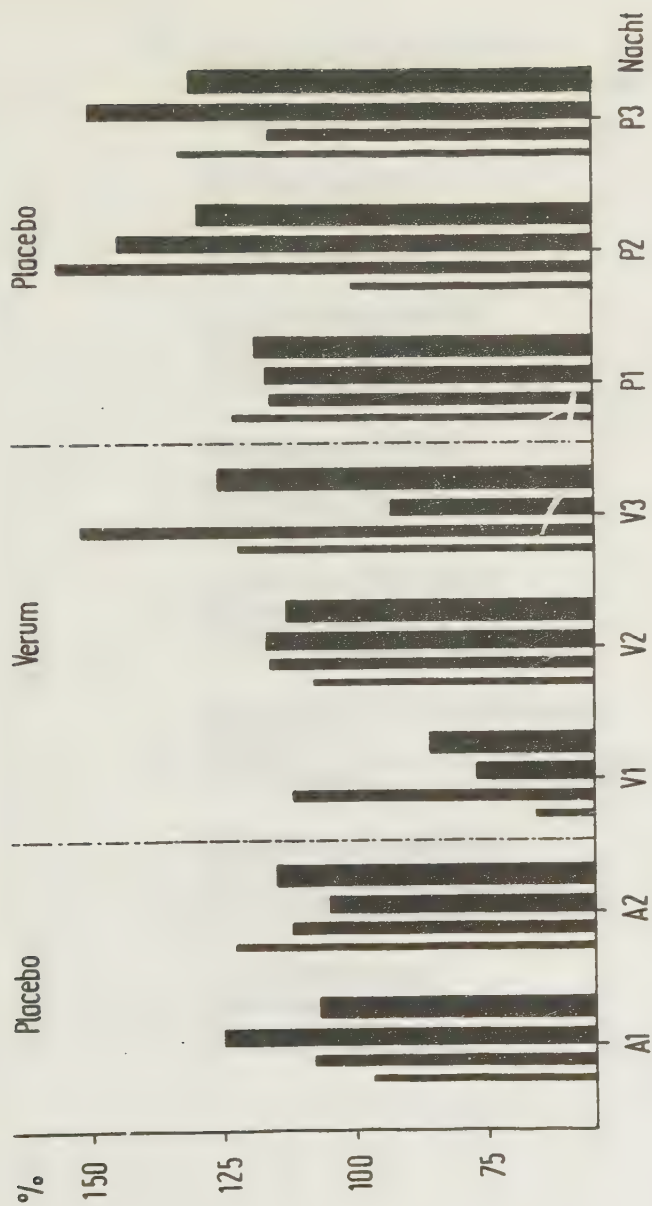


Abb. 13: Subjektive Beurteilung der Schlafqualität bei den Gruppen G1, G2, G3 und GG

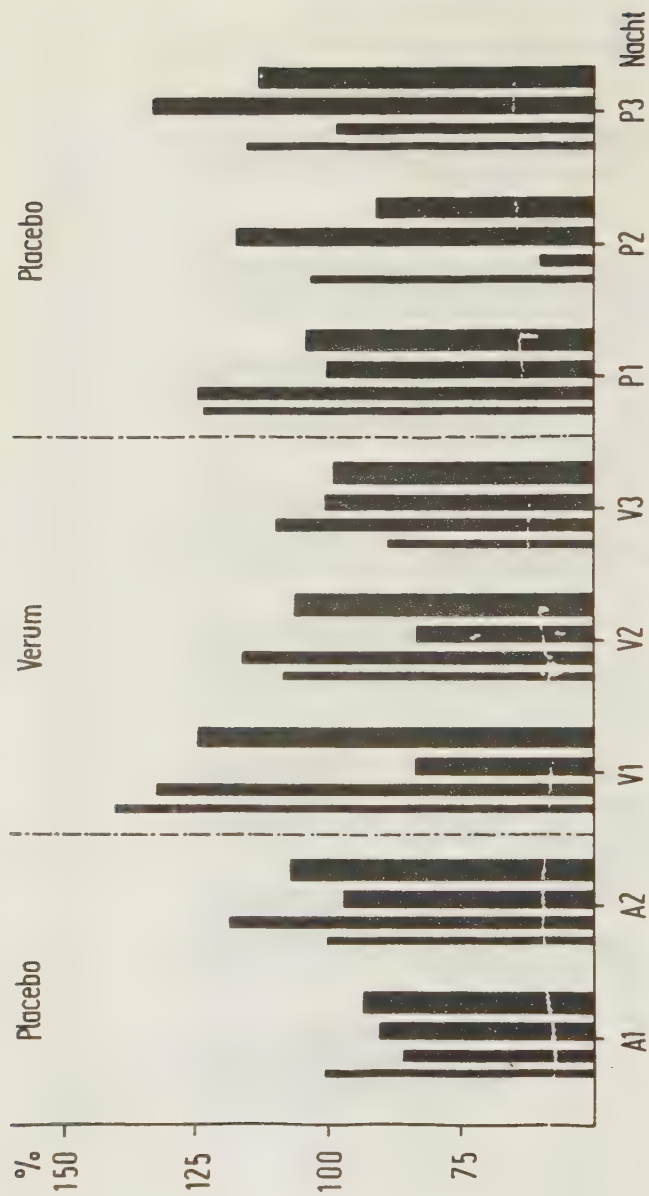


Abb. 14: Subjektive Beurteilung der Einschlafdauer bei den Gruppen G1, G2, G3 und GG

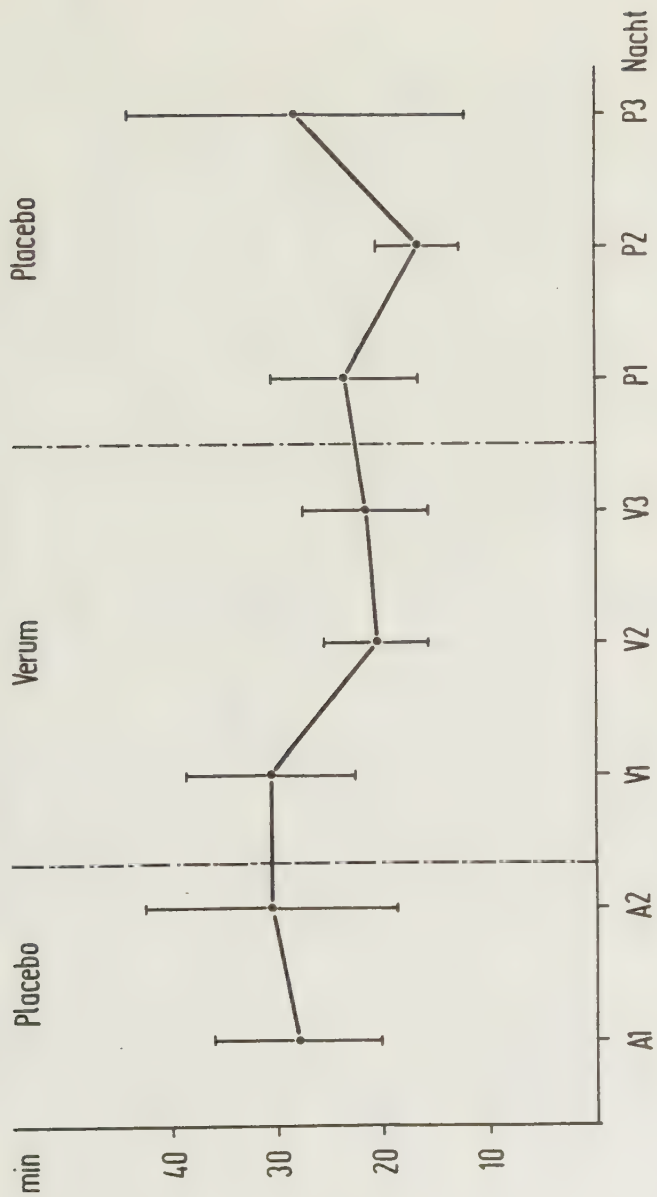


Abb. 15: Latenz-2-Zeiten von Versuchspersonen mit Einschlafstörungen (GE)

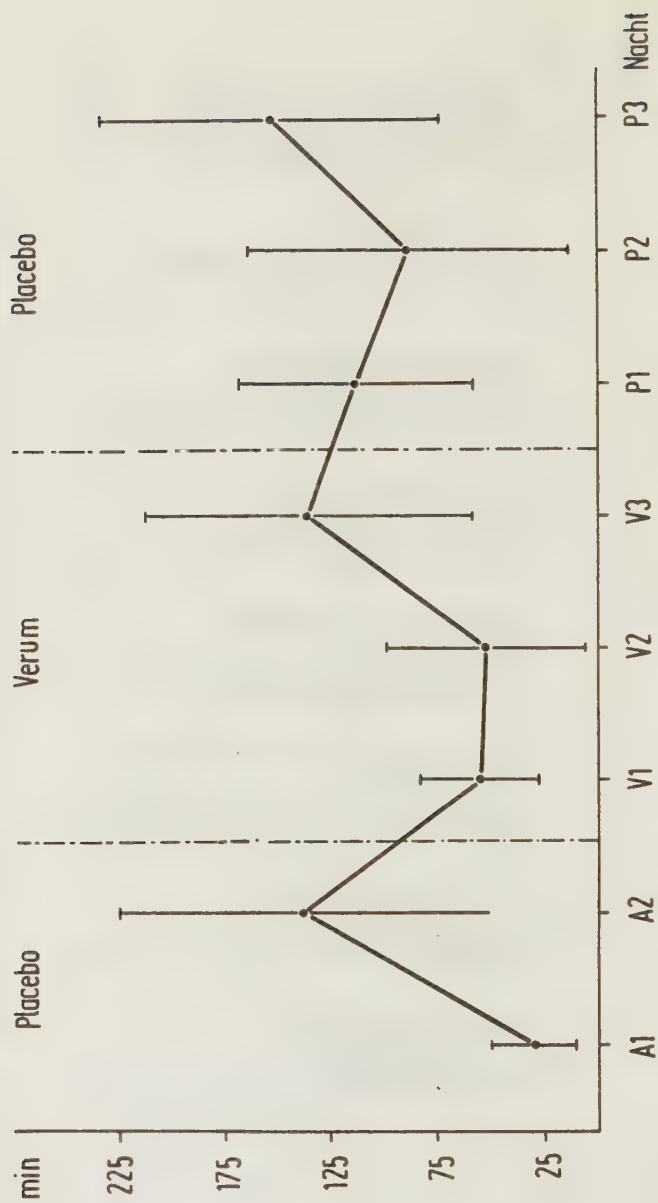


Abb. 16: Aufwachlatenz von Versuchspersonen mit Einschlafstörungen (GE)

5 Diskussion

Das auffallendste Ergebnis ist die initiale Verschlechterung der Schlafqualität zu Beginn der Verumphase. Bei elf von vierzehn Versuchspersonen konnte eine signifikante ($p=0.05$) Verkürzung der Gesamtschlafdauer (TST) um 85.8 min, also um fast 1.5 Stunden, festgestellt werden (s. Tab. 20). Die ebenfalls signifikante ($p=0.05$) Zunahme des oberflächlichen Schlafes (S1) ging auf Kosten der signifikant ($p=0.05$) verkürzten Stadium-2- und Stadium-3-Anteile. Bei weiterer vertikaler Betrachtung dieser Nacht fiel dagegen auf, daß das Stadium 4, die REM-Phase, die REM-Dichte, die absolute Zahl der Stadienwechsel sowie die Latenz von Stadium 1 relativ unbeeinflusst blieben. Die Schlafqualität wurde weiter vermindert durch Erhöhung der Wachzeit, Verlängerung der Latenzen von Stadium 2 und 3, ($p=0.05$), sowie durch Verzögerung der REM-Latenz und Verkürzung der Aufwachlatenz. Die subjektive Bewertung der Schlafqualität wurde entsprechend mit der niedrigsten Punktzahl der gesamten Beobachtungszeit bewertet.

Im Tierversuch hielt die Wirkung von Tryptophan und Oxprenolol nicht über die Dauer der Wirkstoffgabe hinaus an (39). Dagegen wurden in der Anwendung an Patienten mit primärer Insomnie sequentielle Effekte beobachtet, die auf biochemische Veränderungen mit nachfolgender Angleichung neuronaler Mechanismen zurückgeführt wurden (14).

In dem vorliegenden Versuch könnte die nachfolgende, über die Applikationszeit hinaus anhaltende Schlafverbesserung auf drei, möglicherweise sich ergänzende Faktoren zurückgeführt werden:

ΔTST (min)	$\bar{x}$: TST ↓	G1	G2	G3	GG
		-107.8	-39.3	-89.5	-85.8
V1 - A2	$\bar{x}$: TST ↑	-	+74.5	+7.0	+52.0

ΔTST (min)	$\bar{x}$: TST ↓	-	-48.5	-	-48.5
P1 - V1	$\bar{x}$: TST ↑	+111.5	+43.3	+30.3	+76.2

ΔTST (min)	$\bar{x}$: TST ↓	-75.5	-24.3	-45.5	-45.0
P1 - A2	$\bar{x}$: TST ↑	+40.0	+68.5	+34.0	+47.3

Tab.21: Vergleich der Gesamtschlafzeiten

1. Initialwirkung
 1. Placebonacht (A2) vor Verumphase bis 1. Verumnacht (V1)
2. Medikamentenwirkung
 1. Placebonacht (P1) nach Verumphase bis 1. Verumnacht (V1)
3. Placebovergleich
 1. Placebonacht (P1) nach Verumphase bis 1. Placebonacht (A2) vor Verumphase

1. auf die Auffüllung der Monoaminspeicher mit Serotonin,
2. auf das Rebound-Phänomen, als Antwort auf die initiale Verschlechterung,
3. auf eine - primär nicht beabsichtigte - gesprächs-therapeutische Mitbehandlung;

Begründung zu Punkt 1: als mögliche Ursache für die verzögerte Wirkung wurde für PCPA (Parachlorphenylalanin) (9) und Reserpin (8), die beide schlafhemmend wirkten, eine allmähliche Speicherentleerung der biogenen Amine vermutet. In unserem Fall könnte das Gegenteil eingetreten sein. Mit dieser Theorie könnten dann auch die im Urin ausgeschiedenen geringen Mengen von 5-HIES, einem Abbauprodukt von Serotonin erklärt werden.

Begründung zu Punkt 2: das Rebound-Phänomen wurde von OSWALD (48, 49) in Bezug auf die überschießende REM-Zunahme untersucht. Analog dazu könnte als Antwort auf die initiale Schlafverschlechterung - zusammen mit den zwei anderen Faktoren - eine länger anhaltende Schlafverbesserung induziert worden sein. Der gleichen Hypothese folgend, könnten die partiell aufgetretenen intra-individuellen Schwankungen erklärt werden.

Begründung zu Punkt 3: nach einer 1982 veröffentlichten Untersuchung von ENGEL (11) wurden bei jeweils acht Patienten mit primärer Insomnie drei Psychotherapieverfahren angewandt: das Autogene Training, eine Biofeedbacktherapie und die klientenzentrierte Gesprächspsychotherapie. Als Ergebnis wurde folgendes festgestellt: "Obwohl den drei Therapieverfahren also unterschiedliche theoretische Konzepte zugrunde lagen, unterschieden sie sich in ihrer Wirkung nicht voneinander." Und weiter: "Allerdings zeigte sich ein nachhaltiger Effekt auf die Wiedereinschlaflatenz, die am ökonomischsten durch eine kognitive Änderung der Einstellung zum Schlaf erklärbar ist." (zitiert nach ENGEL, 11).

Auf unseren Fall bezogen, ergaben sich persönliche Kontaktzeiten zum Patienten von ca. 2 bis 2.5 Stunden täglich. Sie waren durch den technischen und sonstigen Aufwand bedingt. Während dieser Zeit wurden manche, auch sehr persönliche Gespräche geführt, die - nachträglich betrachtet - als eine Art Gesprächstherapie mit in die Untersuchung eingingen.

Ein anderer psychologischer Gesichtspunkt ergab sich ebenfalls durch die Versuchsbedingungen: die allmähliche Gewöhnung an die Behandlungssituation selbst (1).

Die aufgetretenen, d.h. post hoc gefundenen Gruppenunterschiede könnten durch die zur Zeit in Amerika am häufigsten gebrauchte Einteilung der primären Schlafstörung erklärt werden. Nach Meinung der ASDC (Association of Sleep Disorders Center, 2, 18) wird die Gruppe der "sonst gesunden" Schlaflosen in folgende drei Kategorien geteilt:

1. Schlaflosigkeit seit früher Kindheit,
2. chronische psychosomatische Schlaflosigkeit,
3. subjektive Schlaflosigkeit ohne objektive Befunde;

zu 1.: bei der obigen ersten Gruppe wird als Ursache der Schlaflosigkeit eine neuroanatomische bzw neurochemische Störung des Schlaf-Wach-Systems diskutiert. Alle drei Versuchspersonen (Vp 8, 12, 13) mit Schlafstörungen seit der (frühen) Jugend befinden sich bei unserer Untersuchung in einer Gruppe (G1). Diese reagierte auf die Verumgabung am heftigsten mit einer initialen Verschlechterung und mit einer anschließenden kontinuierlichen Besserung.

zu 2.: bei der zweiten Gruppe wird als Ursache der Schlaflosigkeit das Zusammentreffen von somatischen Faktoren und psychologischem Stress vermutet, da keiner der beiden Faktoren allein die Schlaflosigkeit ausreichend erklären kann.

Diese Betrachtungsweise könnte die Diskrepanz zwischen der subjektiven Bewertung der Schlafqualität und den objektiven Befunden unserer Gruppe 2 erklären. Obwohl die Gruppe 2 in der zweiten Verum-Nacht um 7.3% länger wach war, als in der vorausgegangenen Nacht, gab diese Gruppe eine 4%ige Verbesserung der Schlafqualität an.

zu 3.: die dritte von der ASDC erwähnte Gruppe läßt sich nicht mit unserer Gruppe 3 vergleichen.

Bei unserer Gruppe 3 handelt es sich wahrscheinlich um eine Variante der Gruppe 1, da sie subjektiv (s. Tab 14) wie objektiv (s. Tab. 10) eine ähnliche initiale Reaktion zeigte.

Interessanterweise würde aber in diese von ASDC postulierte dritte Gruppe unsere nachträglich zusammengestellte "Sondergruppe (GE)" passen. In dieser Gruppe befinden sich sieben Versuchspersonen, die zusätzlich auch an Einschlafstörungen litten. Voraussetzung für diese Zuordnung wäre allerdings, den Begriff "Schlaflosigkeit" durch den Begriff "Einschlafstörungen" zu ersetzen. Die Gruppenüberschrift würde dann lauten: "subjektive Einschlafstörungen ohne objektive Befunde".

OLMSTEAD et al (47) verglich die subjektiven mit den objektiven Schlaflatenzen bei "guten" und "schlechten" Schläfern. Er benützte zwei verschiedene Maße der objektiven Schlaflatenz:

1. die Zeit vom Löschen des Lichtes bis zur ersten Schlafspindel,
2. die Zeit vom Löschen des Lichtes bis zur ersten Schlafspindel, die von mindestens 15 min ununterbrochenen Schlafes gefolgt war.

Bei den "guten" Schläfern korrelierte die subjektive Schlaflatenz sehr gut mit Latenz-2. Die Patienten mit Schlafstörungen (objektive und subjektive) überschätzten ihre Schlaflatenzen, wenn Definition 1 als Maßstab genommen wurde (wie bei unserem Versuch), schätzten jedoch ihre Schlaflatenz richtig ein, wenn Definition 2

als Maßstab benutzt wurde. Patienten mit Schlafstörungen empfinden sich also subjektiv nur dann schlafend, wenn sie mindestens 15 min lang im Stadium Stadium 2 verbracht haben. Ähnliche Resultate erhielten RECHTSCHAFFEN und MONROE (52) bei einer früheren Untersuchung.

Diese Tatsachen könnten ein Grund dafür sein, warum unsere einschlafgestörten Patienten trotz der erheblichen Abnahme der Latenz-2-Zeiten und der Zunahme der Aufwachlatenzen (s. Tab.18, 19) subjektiv (s.Tab.17) nicht mit unserem Kombinationspräparat zufrieden waren.

Offensichtlich werden auf diese Weise auch die Grenzen der angewandten Untersuchungsmethoden sichtbar: ein dynamisches Geschehen wie der Schlaf läßt sich nur unvollkommen in Zahlen und Prozentsätzen ausdrücken.

6 Zusammenfassung

Arbeitshypothese: die biochemische Schlafforschung der letzten Jahre hat gezeigt, daß der periodische Wechsel von Wachsein und Schlafen auf der reziproken Wechselwirkung zwischen einem Wach- und Schlafsystem beruht. Im zentralen Nervensystem wurde dem Serotonin (oder einem anderen Abbauprodukt von L-Tryptophan) eine wesentliche Rolle als neurohumoraler Informationsübermittler im Rahmen der Organisation des synchronisierten Schlafes zugeschrieben. Als Gegenspieler dazu wurde das katecholaminerge System postuliert, das u.a. nicht nur für die Regulation des REM-Schlafes, sondern auch für den Wachzustand verantwortlich ist. Demnach sollte es bei Patienten mit idiopathischer Insomnie möglich sein, durch eine doppelte pharmakologische Manipulation den zentralen Serotoninspiegel zu erhöhen. Dieses versuchte man durch Gabe von L-Tryptophan zu erreichen. So konnte man die serotonergen Schlafregulationsmechanismen unterstützen. Durch partielle Blockade der adrenergen Rezeptoren sollte die Ansprechbarkeit des Wachsystems gleichzeitig gedämpft werden.

Methode: 14 Versuchspersonen, 13 w, 1 m, im Alter von 35 bis 63 Jahren, wurden ambulant während 11 konsekutiver Nächte einer polygraphischen Ganznacht-Schlafableitung unterzogen. Eine Stunde vor Schlafengehen erhielten sie 2 g L-Tryptophan und 80 mg Oxyprenolol oder entsprechende Placebopräparate per os. Begonnen wurde mit zwei Adaptationsnächten, worauf die Doppel-Blind-Cross-Over-Phase mit je drei Nächten und randomisiertem Beginn folgten. Mit drei Recovery-Nächten wurde der Versuch beendet. Die Ableitungen wurden telemetrisch aufgezeichnet und visuell nach Empfehlung von RECHTSCHAFFEN und KALES (52) ausgewertet. Anschließend wurden die Einzelnachtergebnisse mit einem speziellen Computer-Programm in 117 Parameter zerlegt und miteinander verglichen. Relevante

Urin- und Blutuntersuchungen wurden nach Möglichkeit in jeder Versuchsphase zweifach vorgenommen. Persönlichkeitsprofile wurden anhand des MMPI-Saarbrücken (57) erstellt. Mit Hilfe von Fragebögen wurden subjektive Daten erfaßt. Nachträglich wurden drei Gruppen (G1, G2, G3) nach ihrem Reaktionsmuster auf das Kombinationspräparat und eine Sondergruppe von Patienten mit Einschlafstörungen (GE) zusammengestellt und getrennt ausgewertet.

Ergebnisse: mit Beginn der Verumgabe war eine Veränderung des Schlafmusters zu beobachten. Auf eine Abnahme der effektiven Schlafzeit, auf die Erhöhung des S1-Anteils sowie der Wachzeit und auf die Verlängerung der Latenzen folgte nach der ersten Wirkstoffgabe eine kontinuierliche, bis in die nachfolgende Placebophase reichende Schlafverbesserung. Sie war umso ausgeprägter, je heftiger die post hoc zusammengestellten Einzelgruppen auf die Initialgabe reagiert hatten. Die Gesamtschlafzeit zeigte zunehmende Tendenz, wogegen sich die Einschlaf-, Tiefschlaf, und REM-Latenzen verkürzten. Auch der Stadium-1-Anteil und die Wachzeiten gingen zurück. Die Verschiebung der Schlafstruktur kann demnach sowohl als Rebound-Phänomen, als auch als das Resultat einer protrahierten Wirkung des Kombinationspräparates gewertet werden. Die in den Einzelgruppen sichtbar gewordenen Unterschiede sind womöglich auf die Variabilität der individuellen neuro-humoralen Störungen zurückzuführen. Dagegen kann die Verlagerung der Stadium-2-Anteile auf die tieferen Abschnitte des Schlafes als eine Stärkung serotonin-empfindlicher Neuronenverbände gewertet werden. Die angedeutete Verlängerung des REM-Schlafes könnte ihre Ursache entweder in der Unterstützung serotonerger Schlafregulationsmechanismen haben, oder aber in der Abnahme katecholaminerger "Störungsversuche", die dann meist nicht zum Aufwachen führten.

Am Ende des Versuchs zeigte die subjektive Bewertung der Schlafqualität eine Zunahme um ca. 30%. Die subjektive Beurteilung der Einschlafdauer der Versuchspersonen mit Einschlafstörungen nahm dagegen nur um ca. 16% zu, obwohl die objektiven Daten, wie z.B. die Abnahme der Latenz-2-Zeiten und die Verlängerung der Aufwachlatenzen ein besseres Ergebnis vermuten lassen könnten.

Die kaum nachweisbare 5-HIES-Zunahme in der Urinausscheidung läßt auf eine vermehrte Speicherung des aufgenommenen Serotonins schließen, wodurch eine hypothetische Annahme für die protrahierte Wirkungsweise erklärt werden könnte.

Die psychologischen Persönlichkeitsprofile zeigten besonders auf den Hysterie-, Depressions-, Hypochondrie-, und Psychasthenieskalen psychopathologische Auffälligkeiten, wobei aber die Frage zwischen Ursache und Wirkung weiterhin offen bleiben muß.

Für die Brauchbarkeit eines Medikamentes als Schlafmittel ist die subjektive Beurteilung des Schlafes durch die Patienten entscheidend. So ist die 30%ige Erhöhung der subjektiven Schlafqualität am Ende des Versuchs durchaus als Erfolg zu werten. Um diesen Erfolg zu sichern, müßte die Wirkung unseres Medikamentes in einer Langzeitstudie geprüft werden. Die deutliche Initialwirkung läßt die berechnete Hoffnung zu, auf diesem Gebiet nach demselben Prinzip mit Erfolg weiter zu forschen.

7 Literaturverzeichnis

1. Agnew,H.W.,Webb,W.B. and R.L.Williams:
The first night effect. An EEG study. *Electroenceph.
Clin.Neurophysiol.*23 pp.168-171 (1967)
2. ASDC (Association of Sleep Disorders Center):
Diagnostic Classification of Sleep and Arousal
Disorders, First Edition, prepared by the Sleep
Disorders Classification Committee, H.P.Roffwarg,
Chairman, *Sleep* 2, pp.1-137 (1979)
3. Asarinsky,E. and N.Kleitmann::
Two types of ocular motility occuring in sleep.
*J.Appl.Physiol.*8, pp.1-10 (1955)
4. Baust,W.:
Die Phänomenologie des Schlafes. In Baust,W.(Hg.):
Ermüdung, Schlaf und Traum. (Fischer-TB-Verlag)
Frankfurt S.123-172 (1971)
5. Bergonzi,P., Capocchi,G.,Chiurulla,C.,Memmi,G.
and E.Tempesta:
Tryptophan and sleep in patients with neuropsychiatric
syndromes.*Riv.Neurol.*43 p.403-410 (1973)
6. Bliss,E.:
Sleep in Schizophrenia and Depression: Studies of
Sleep Loss in Man and Animals. *Res.Publ.Ass.Nerv.
Ment.Dis.*45 p 195 (1967)
7. Carskadon,M.A., et al.:
Selfreports versus sleep laboratory findings in 122
drugfree subjects with complaints of chronic insomnia.
American Journal of Psychiatry 133 pp 1382-1388 (1976)
8. Coulter,J.D., Lester,B.K., and H.L.Williams:
Reserpine and sleep. *Psychopharmacologia.Ber.*19
pp.134-147 (1971)
9. Delorme,F., Froment,J.L. and M.Jouvet:
Suppression of sleep by p-chloromethamphetamine and
p-chlorophenylalanine. *Comp.Rend.Soc.Biol.* 161
p.2347 (1966)
10. Dunleavy,D.L., MacLean,A.W., and I.Oswald:
Debrisoquine, guanethidine, propranolol and human sleep.
Psychopharmacologia 21 pp.101-110 (1971)
11. Engel,R.R.,:
Der Einfluß von Psychotherapie auf Schlafstörungen,
Schlaf- und Nervenheilkunde, Autorenreferate der
Vorträge, Destin-Werk C.Klinke GmbH, Hamburg,
X.Treysaer Fortbildungstage, S.14-20 (1982)

12. Engel, R.R. and P. Engel-Sittenfeld:
Schlafverhalten, Persönlichkeit und Schlafmittel-
gebrauch von Patienten mit chronischen Schlaf-
störungen. Nervenarzt 51 S.22-29 (1980)
13. Feinberg, I.:
Effects of age on human sleep pattern. In: Kales, A.
(Ed): Sleep. Physiology and Pathology. pp.39-52
Philadelphia Lippincott (1969)
14. Gnirrs, F., Schneider-Helmert, D., Schenker, J.:
L-Tryptophane and Oxprenolol: A New Approach to the
Treatment of Insomnia. Pharmakopsychiat. 11.
pp.180-185 (1978)
15. Gresham, S.C., Agnew, H.W. and R.L. Williams:
The Sleep of Depressed Patients. An EEG- and Eye-
movement study. Arch.Gen.Psychiat. 13. pp.503-507
(1965)
16. Halasz, P.:
Alvas és alvaszavarok, Aesculap, Medicina-Könyvkiadó,
Budapest, S.38-41 (1982)
17. Hauri, P.:
A case series analysis of 141 consecutive insomniacs
evaluated at the Dartmouth Sleep Lab. In: Chase, M.H.,
Mitler, M.M. and P.L. Walter (Eds.): Sleep Research.
Vol.5. Los Angeles. Brain Information Service/ Brain
Research Institute. p.173 (1976)
18. Hauri, P.:
Untersuchungen an "gesunden" Schlaflosen, Schlaf
und Nervenheilkunde, Autorenreferate der Vorträge,
Destin-Werk C.Klinke GmbH, Hamburg, X.Treysaer Fort-
bildungstage, S.1-13 (1982)
19. Hartmann, E.:
The effect of L-tryptophane on the sleep-dream-cycle
in man. Psychonom.Sci. 8. pp.479-480 (1967)
20. Hartmann, E.:
L-tryptophane and 5-OH-tryptophane. Effects on human
sleep. Presented at the Association for Psychophysio-
logical Study of Sleep. Santa fe. New Mexico (1970)
21. Hartmann, E.:
The sleep-dream-cycle and brain serotonin. Psychonom.
Sci.8. p.295-296 (1967)

22. Hartmann,E.,Cravens,J. and S.List:
Hypnotic effects of L-Tryptophan. Arch.Gen.
Psychiatry 31. pp.394-397 (1974)
23. Hartmann,E.:
Arzneimittel gegen Schlaflosigkeit. Internist.19
S.552-556 (1978)
24. Hartmann,E.,Baekeland,F.,Zwilling,G. and P.Hoy:
Sleep Need. How much and what kind? Amer.J.Psychiat.
127. pp.1001-1008 (1971a)
25. Hartmann,E. and G.Zwilling
The effect of alpha and beta adrenergic receptor
blockers on sleep in the rat. Pharmacol.Biochem.
Behav. 5. p.135 (1976)
26. Hartmann,E.:
Adaption to the sleep laboratory and placebo effect.
(Report to the Association for the Psychophysio-
logical Study of Sleep. Santa Monica. California.
Abstract: Psychophysiology 4. p.389 (1967)
27. Hawkins,D.R.,Mendels,J.,Scott,J.,Bensch,G. and
W.Teachey:
The psychophysiology of sleep in psychotic depression:
A longitudinal study. Psychosom.Med.29, pp.329-344
(1967)
28. Hildebrandt,G. und R.Moog:
Schlaf und Schichtarbeit, Schlaf und Nervenheil-
kunde, Autorenreferate der Vorträge, Destin-Werke
C.Klinke GmbH, Hamburg, X.Treysae Fortbildungstage,
S.21-34 (1982)
29. Hippius,H. and E.Rüther
Schlafstörungen und Schlafmittel in der Psychiatrie.
In: Harrer,G. und V.Leutner (Hg): Schlaf- und Pharma-
kon-Symposium 1978. Editiones Roche Basel. pp.149-
162 (1979)
30. Jones,B.E.,Harper,S.T. and A.E.Halaris:
Effects of locus coeruleus lesions upon cerebral
monoamine content, sleep-wakefulness states and the
response to amphetamine in the cat. Brain Res. 124.
p.437 (1977)
31. Jouvét,M.,and J.F.Pujol:
Role des monoamines dans la regulation de la vigilance.
Etude neurophysiologique et biochimique, Rev.Neurol.
(Paris), 127 pp.115-138 (1972)
32. Jouvét,M.:
Insomnia and decrease of cerebral 5-hydroxytryptamine
after destruction of the raphe system in the cat.
In: Costa,E. and M.Sandler (Eds.): Biological role
of indolealkylamine derivatives. Part B.Pharmacology.
N.Y.Acad.Press. Vol.6 B. p.265 (1968)

33. Jouvet, M.:
The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. *Ergebn. Physiol.* 64 pp.166-307 (1972)
34. Jovanovic, U.J.:
Normal sleep in man. Hippokrates Verlag Stuttgart, (1971)
35. Jovanovic, U.J.:
Treatment of sleep disturbances. In: Koella, W.P., and P. Levin (Eds.): *Proc. 1st Europ. Congs. on Sleep Res.* pp.113-163 (S.Karger) Basel (1973)
36. Kales, A. et al.:
Personality patterns in insomnia, Theoretical implications, *Archives of General Psychiatry* 33, pp. 1128-1134. (1976)
37. Karacan, I., Williams, R.L., Littell, R.C. and P.J. Salis:
Insomniacs. Unpredictable and idiosyncratic sleepers. In: Koella, W.P. and P. Levin (Eds.): *Proc. 1st Europ. Congr. on Sleep Res.* pp.120-129 (S.Karger) Basel 1973
38. Karacan, I., Williams, R.L., Salis, P.J. and C.J. Hirsch:
New Approaches to the Evaluation and Treatment of Insomnia. *Psychosom.* 12 pp.81-88 (1971)
39. Koella, W.P.:
Beta-blockers and sleep. In: Kielholz, P. (Ed.): *beta-blockers and the central nervous system.* pp.174-184 (1977)
40. Koella, W.P.:
Physiologie des Schlafens. (Kohlhammer-Verlag) Stuttgart pp.86-88 (1973)
41. Koella, W.P. and J. Czizman:
Mechanism of the EEG-synchronizing action of serotonin. *Amer. J. Physiol.* 204 pp.873-880 (1963)
42. Koresko, R.L., Snyder, E. and I. Feinberg:
Dream Time in hallucinating and non-hallucinating schizophrenic patients. *Nature (London)* 199 pp. 1118-1119 (1963).
43. Koval, T., Leppavuori, A. and P. Putkonen:
Sleep in cats after new 5-HT uptake inhibiting drug Lu 10-171. *Acta physiol. Scand.* 102. pp.74A-75A (1978)
44. Laverty, R. and K.M. Taylor:
Propanolol uptake into the central nervous system and the effect on rat behavior and amine metabolism. *J. Pharm. Pharmacol.* 20. p.605 (1968)
45. Lloyd, C.L.:
Inhibition of median raphe neurone metabolism by cerebrospinal fluid containing 5-hydroxytryptamine and melatonin. *Biochem. Pharmacol.* 23. pp.1913-1914 (1974)

46. Monroe, L.J.:
Psychological and physiological differences between good and poor sleepers. *Journal of Abnormal Psychology* 72 pp.255-264 (1967)
47. Olmstead, E., et al.:
Objective versus Subjective Estimation of Sleep Onset in Normal Sleepers and in Insomniacs, *Sleep Research*, 9 (Chase, M.H., Kripke, D.F. and P.L. Walters, eds.), Brain Information Service, Brain Research Institute, UCLA, Los Angeles, 216 (Abstract) (1980)
48. Oswald, I.:
Human Brain Protein, Drugs and Dreams, *Nature* 223, pp.893-897 (1969)
49. Oswald, I.:
Sleep, Dreams and Drugs, *Modern Trends in Physiological Medicine*, Price Ed. pp.53-77 (1970)
50. Otto, E.:
Physiological Analysis of Human Sleep Disturbances Induced by Noise and Increased Room Temperature. In: Koella, W.P. and P. Levin (Eds.): *Proc. 1st Europ. Congr. on Sleep Res.* pp.414-418 (S.Karger) Basel 1973
51. Pflug, B.:
Schlafentzug als Depressionsbehandlung, *Schlaf und Nervenheilkunde, Autorenreferate der Vorträge Destin-Werk C.Klinke GmbH, Hamburg, X.Treysaer Fortbildungstage*, pp.93-99 (1982)
52. Rechtschaffen, A. und A.Kales:
A manual of standardized terminology techniques and scoring system for sleep stages of human subejcts. Publication 204. Public Health Service. US-Government Printing Office (1968)
53. Rechtschaffen, A. and L.J.Monroe:
Laboratory Studies of Insomnia. In: Kales, A. (Ed.) *Sleep, Physiology and Pathology. A Symposium.* J.B. Lippincott. Philadelphia pp.158-169 (1969)
54. Roffwarg, H.P., Muzio, J.N. and W.C.Dement:
Development of the Human Sleep-Dream-Cycle. *Science* 152 pp604-619 (1966)
55. Rüther, E., Davis, L. and A.Piergies:
Slow wave sleep with L-tryptophan and beta-adrenergic inhibition in normal volunteers. In: Koella, W.P. and P. Levin (Eds.): *Sleep 1976. 3rd European Congr.Sleep Res.* (S.Karger) Basel pp.388-391 (1977)
56. Shimizu, K., Shiotsuki, M and Y. Ichino:
All-night electroencephalographic study of insomnia. *Clin.Electroenceph.* 1 pp.21-29 (1970)

57. Spreen, O.:
MMPI-Saarbrücken. Handbuch zur deutschen Ausgabe
des MMPI. Hathaway, S.R. and J.C. McKinley (Hg).
Bern (Huber) 1963
58. Webb, W.B.
Sleep, the gentle tyrant. Englewood Cliffs. N.Y.
Prentice Hall (1975)
59. Williams, R.L., Lester, B.K. and J.D. Coulter:
Monoamines and the EEG stages of sleep. *Acrit. Nerv.*
Suppl. 31 p.188 (1969)
60. Williams, R.L., Agnew, H.W. jr and W.B. Webb:
Sleep patterns in young adults. An EEG study.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 17 pp.376-381 (1976)
61. Wyatt, R.J.:
The serotonin-catecholamine-dream-bicycle. *Biol.*
Psychiat. pp.33-64 (1972)
62. Wyatt, R.L. et al.:
Effects of L-Tryptophan (a natural sedative) on human
sleep. *The Lancet* 76/78. pp.842-846 (1970)
63. Zarkone, V. and W.C. Dement:
Sleep disturbances in Schizophrenia. In: Kales, A. (Ed.):
Sleep, Physiology and Pathology. A Symposium.
Philadelphia J.B. Lippincott pp.192-199 (1969)
64. Zung, W.W.K.:
Insomnia and disordered sleep. In: Hartmann, E. (Ed.):
Sleep and Dreaming. Boston (Little, Brown and Comp.)
pp.123-146 (1970)
65. Zung, W.W.K.:
The treatment of insomnia with antidepressant drugs.
Psychophysiology 5. p.234 (1968)

LEBENS LAUF

- 20.2.1951 geboren in Nagykanizsa/Ungarn als dritter
Sohn von Dr.med.D.Pilcz und seiner Ehefrau
Eva, geb. Bruckner.
- 1957 - 65 Besuch der Volksschule in Budapest
- 1965-- 67 Gymnasium in Budapest
- Aug. 1967 Einwanderung nach Deutschland
- 1967 - 68 Förderschule für Spätaussiedler in Neu-Ulm
- 1968 - 73 Oskar-von-Miller-Gymnasium in München mit
der Reifeprüfung als Abschluß
- 1974 - 82 Medizinstudium im München
- 1982 Staatsexamen
- Sept.1983 Zahnmedizinstudium in Budapest

Die Promotionsarbeit habe ich an der Psychiatrischen
Klinik der Universität München unter der Leitung von
OA Dr. med. E. RÜTHER im Jahre 1978 begonnen.

Nikolaus Pilcz

